

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ОБНОВЛЕННАЯ ВЕРСИЯ 2017 ГОДА

Рабочая группа по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS)

Авторы/Члены рабочей группы: Marco Valgimigli* (Председатель) (Швейцария), Héctor Bueno (Испания), Robert Byrne (Германия), Jean-Philippe Collet (Франция), Francesco Costa (Италия), Anders Jeppsson¹ (Швеция), Peter Jüni (Швейцария), Adnan Kastrati (Германия), Philippe Kolh (Бельгия), Laura Mauri (США), Gilles Montalescot (Франция), Franz-Josef Neumann (Германия), Mate Petricevic¹ (Хорватия), Marco Roffi (Швейцария), Philippe Gabriel Steg (Франция), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano (Испания).

Особый вклад: Glenn Levine (США).

Рецензенты: Lina Badimon (Координатор КПП) (Испания), Pascal Vranckx (Координатор КПП) (Бельгия), Stefan Agewall (Норвегия), Felicità Andreotti (Италия), Elliott Antman (США), Emanuele Barbato (Италия), Jean-Pierre Bassand (Франция), Raffaele Bugiardini (Италия), Mustafa Cikirikcioglu¹ (Швейцария), Thomas Cuisset (Франция), Michele De Bonis (Италия), Victora Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Nazzareno Galiè (Италия), Martine Gilard (Франция), Christian W. Hamm (Германия), Borja Ibanez (Испания), Bernard Jung (Франция), Stefan James (Швеция), Juhani Knuuti (Финляндия), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Gregory Lip (Великобритания), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Luc Pierard (Бельгия), Великобритания Mark Schwertmann (Швейцария), Udo Sechtem (Германия), Iain A. Simpson (Великобритания), Miguel Sousa Uva¹ (Португалия), Eugenio Stabile (Италия), Robert F. Storey (Великобритания), Michal Tendera (Польша), Frans Van de Werf (Бельгия), Freek Verheugt (Нидерланды) и Victor Aboyans (Руководитель КПП) (Франция).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Приложения и сопутствующие документы, содержащие информацию о клинических примерах, доступны на сайте: www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt.

*Автор, ответственный за переписку: Marco Valgimigli, Сердечно-сосудистый центр, Университетский госпиталь, Берн, Швейцария CH-3010, тел.: +41 31 632 3077, факс: +41 10 7035258, Email: marco.valgimigli@insel.ch.

Рецензенты Комитета ЕОК по клиническим рекомендациям и Национальных кардиологических обществ перечислены в Приложении.

¹Представляют Европейскую ассоциацию кардио-торакальной хирургии (EACTS)

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация неотложной кардиологии, Европейская ассоциация профилактической кардиологии, Европейская ассоциация чрескожных коронарных вмешательств.

Рабочие группы ESC: Группа по кардиоваскулярной фармакотерапии, по сердечно-сосудистой хирургии, по коронарной патофизиологии и микроциркуляции, по периферическому кровообращению, по нарушениям легочного кровообращения и функции правого желудочка, по тромбозам и клапанным заболеваниям сердца.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки, либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Письменная заявка для получения разрешения должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки (journals.permission@oxfordjournals.org).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между данными рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения,

в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

Настоящий документ публикуется с разрешения авторов в European Heart Journal [DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419] под эгидой ЕОК, а также в издании European Journal of Cardio-Thoracic Surgery [DOI 10.1093/ejcts/ezx334] под эгидой EACTS.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2017. Все права защищены. Публикации являются идентичными за исключением стилистических и речевых оборотов в соответствии с требованиями оформления каждого журнала. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):113–163
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-113-163>

Ключевые слова: рекомендации, аспирин, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел, двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, аорто-коронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, стенты с лекарственным покрытием, инфаркт миокарда, тромбоз стента, кровотече-

ние, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация, стратификация риска, стенты, стабильная стенокардия, стабильная ишемическая болезнь сердца, пероральные антикоагулянты, тройная терапия, шкала DAPT, шкала PRECISE-DAPT, внесердечные хирургические вмешательства.

Адаптированный перевод на русский язык: к.м.н. Гарькина С.В., врач-кардиолог, с.н.с. НИО Аритмологии НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Научное редактирование перевода выполнено д.м.н. Эрлих А.Д., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 29, врач-кардиолог, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории.

Оригинальная публикация: European Heart Journal. 2017;39(3):213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.

2017 ESC FOCUSED UPDATE ON DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN CORONARY ARTERY DISEASE DEVELOPED IN COLLABORATION WITH EACTS

The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Russ J Cardiol. 2018;23(8):113–163

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-113-163>

artery disease, drug-eluting stents, myocardial infarction, stent thrombosis, bleeding, percutaneous coronary intervention, recommendation, revascularization, risk stratification, stents, stable angina, stable coronary artery disease, oral anticoagulant, triple therapy, DAPT score, PRECISE-DAPT score, non-cardiac surgery.

Key words: guidelines, aspirin, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, dual antiplatelet therapy, acute coronary syndromes, coronary artery bypass grafting, coronary

Оглавление

Сокращения и условные обозначения.....	115
1. Преамбула.....	118
2. Введение.....	120
2.1. Краткосрочные и отдаленные результаты после проведения чрескожных коронарных вмешательств	120
2.2. Риск тромбоза в зависимости от типа используемых стентов	120
2.3. Краткосрочные и отдаленные результаты после проведения операции коронарного шунтирования	120
2.4. Краткосрочные и отдаленные результаты при медикаментозном ведении острого коронарного синдрома	120
3. Эффективность и безопасность применения двойной антитромбоцитарной терапии. Инструменты стратификации риска	120
3.1. Двойная антитромбоцитарная терапия с целью профилактики тромбоза стента.....	121
3.2. Двойная антитромбоцитарная терапия для профилактики спонтанного инфаркта миокарда	121
3.3. Двойная антитромбоцитарная терапия: влияние на уровень летальности	121
3.4. Безопасность двойной антитромбоцитарной терапии	121
3.5. Инструменты оценки риска ишемических событий и кровотечений	121
3.6. Тип ингибитора P2Y ₁₂ рецепторов и сроки начала терапии	123
3.7. Способы снижения частоты кровотечений во время двойной антитромбоцитарной терапии	126
3.8. Переход между различными схемами приема пероральных ингибиторов P2Y ₁₂ рецепторов	130
4. Двойная антитромбоцитарная терапия при чрескожных коронарных вмешательствах	131
4.1. Двойная антитромбоцитарная терапия после чрескожного коронарного вмешательства на фоне стабильной ишемической болезни сердца	131
4.2. Двойная антитромбоцитарная терапия после чрескожного коронарного вмешательства на фоне острого коронарного синдрома	136
4.3. Нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения	139
5. Двойная антитромбоцитарная терапия при кардиохирургических вмешательствах.....	140
5.1. Двойная антитромбоцитарная терапия после выполнения коронарного шунтирования на фоне стабильной ишемической болезни сердца	140
5.2. Двойная антитромбоцитарная терапия после выполнения коронарного шунтирования на фоне острого коронарного синдрома	140
5.3. Двойная антитромбоцитарная терапия с целью предупреждения окклюзии шунтов	144
5.4. Нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения	144
6. Двойная антитромбоцитарная терапия при медикаментозном ведении острого коронарного синдрома	144
7. Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с показаниями к приему оральных антикоагулянтов.....	146
7.1. Стратификация риска и способы улучшения прогноза после проведения чрескожных коронарных вмешательств.....	146
7.2. Длительность тройной терапии.....	148
7.3. Отмена всех антитромбоцитарных препаратов	150
7.4. Виды антикоагулянтов	151
7.5. Виды стентов	151

8. Плановые некардиальные хирургические вмешательства у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию.....	152
9. Особенности двойной антитромбоцитарной терапии в зависимости от пола, тактика ведения в специфических популяциях пациентов	155
9.1. Особенности терапии в зависимости от пола пациентов	155
9.2. Особенности терапии при наличии сахарного диабета.....	155
9.3. Особенности терапии при наличии атеросклероза артерий нижних конечностей	156
9.4. Особенности терапии после сложных чрескожных коронарных вмешательств	156
9.5. Принятие решения относительно двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших тромбоз стентов.....	159
9.6. Тактика при развитии кровотечений на фоне двойной антитромбоцитарной терапии.....	159
10. Ключевые положения.....	160
11. Руководство к действию: принципы, основанные на доказательствах	161
12. Веб-приложение и сопутствующие документы с клиническими примерами	163
13. Приложение	163
14. Список литературы	163

Сокращения и условные обозначения

АВК — антагонисты витамина К	ABC — Age, Biomarkers (GDF-15, cTnT-hs, and haemoglobin), and Clinical history (previous bleeding). Возраст, Биомаркеры (GDF-15, cTnT-hs и гемоглобин), Клинический анамнез (предшествующее кровотечение)
АДФ — аденозин 5'-дифосфат	ACCOAST — A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pretreatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Сравнение терапии Прасугрелом во время чрескожного коронарного вмешательства и предварительного назначения препарата при установке диагноза инфаркта миокарда без подъема сегмента ST
АКШ — аортокоронарное шунтирование	ANTARCTIC — Platelet Function Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy in Elderly Patients Stented for an Acute Coronary Syndrome. Мониторинг функции тромбоцитов для коррекции антитромбоцитарной терапии у пожилых пациентов, перенесших стентирование на фоне острого коронарного синдрома
АСК — ацетилсалициловая кислота	ARCTIC-Interruption — Assessment by a Double Randomisation of a Conventional Antiplatelet Strategy Versus a Monitoring-Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and, of Treatment Interruption Versus Continuation 1 Year After Stenting-Interruption. Сравнение традиционной тактики антитромбоцитарной терапии и стратегии непрерывного мониторинга при имплантации стентов с лекарственным покрытием (метод двойной рандомизации) и оценка тактики отмены терапии по сравнению с пролонгированным приемом препаратов до 1 года после проведения коронарного стентирования
БЛП — баллон с лекарственным покрытием	ART — Arterial Revascularisation Trial. Исследование артериальной реваскуляризации
БРС — биорезорбируемый стент	ATACAS — Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery. Назначение аспирина и транексамовой кислоты при хирургических вмешательствах на коронарных артериях
ГМС — голометаллический стент (стент без лекарственного покрытия)	ATLANTIC — Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery. Назначение тикагрелора в условиях рентгенооперационной или на этапе скорой помощи при диагностировании ИМ с подъемом сегмента ST с целью восстановления коронарного кровотока
ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия	BARC — Bleeding Academic Research Consortium. Соглашение Академии исследователей по проблеме кровотечений
ДИ — доверительный интервал	CHADS ₂ — (Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий) количество баллов: Хроническая сердечная недостаточность (1 балл), Гипертензия (1 балл), Возраст 65-74 года (1 балл), Сахарный диабет (1 балл), Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, или системные эмболии (2 балла)
ЕАСТS — Европейская Ассоциация кардио-торакальных хирургов	
ЕОК — Европейское Общество Кардиологов	
ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей	
ИБС — ишемическая болезнь сердца	
ИМ — инфаркт миокарда	
ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	
ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	
ИПП — ингибиторы протонной помпы	
КПП — комитет по разработке практических рекомендаций	
мес. — месяц	
мин — минута	
МНО — международное нормализованное отношение	
НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К	
ОАК — оральные антикоагулянты	
ОКС — острый коронарный синдром	
ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST	
ОР — отношение рисков	
ОШ — отношение шансов	
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования	
СД — сахарный диабет	
СЛП — стент с лекарственным покрытием	
ТИА — транзиторная ишемическая атака	
ФП — фибрилляция предсердий	
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство	
ACC/AHA — American College of Cardiology/ American Heart Association	
CrCl — клиренс креатинина	
СУР — цитохром P450	
FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США	
Нб — гемоглобин	
МАСЕ — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события	
NNT — число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного нежелательного события	

CHA₂DS₂-VASc — (Шкала оценки риска тромбэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий) количество баллов: Хроническая сердечная недостаточность (1 балл), Гипертензия (1 балл), Возраст ≥75 лет (2 балла), Сахарный диабет (1 балл), Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, или системные эмболии (2 балла), Сосудистые заболевания (1 балл), Возраст 65-74 года (1 балл), Женский пол (1 балл)

CHARISMA — Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance. Клопидогрел у пациентов высокого риска атеротромбоза с целью стабилизации, лечения и предотвращения ишемии

COGENT — Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial. Управление риском гастроинтестинальных кровотечений на фоне приема клопидогрела

CORONARY — CABG Off or On Pump Revascularization Study. Сравнение стратегий коронарного шунтирования в условиях и без искусственного кровообращения

CREDO — Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Клопидогрел в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при длительном наблюдении

CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines. Может ли быстрая стратификация риска у пациентов с нестабильной стенокардией снизить частоту неблагоприятных исходов на основании рекомендаций

CURE — Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events. Клопидогрел для профилактики рецидивов нестабильной стенокардии

EXAMINATION — Clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial InfARction. Клиническая оценка применения стента Xience-V при остром инфаркте миокарда

EXCELLENT — Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting. Сравнение эффективности стентов Xience/Promus и Cypher по снижению частоты развития осложнений, связанных с нарушением проходимости стентированной коронарной артерии

GUSTO — Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Глобальное применение стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена при окклюзии коронарных артерий

HAS-BLED — Шкала для оценки риска кровотечений в течение 1 года у пациентов с ФП. Баллы: артериальная гипертензия (АД >160 мм рт.ст.) — 1 балл, нарушение функции почек (креатинин сыворотки более 200 мкмоль/л) — 1 балл, нарушение функции печени (повышение АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы >3 раза от верхней границы нормы) — 1 балл, инсульт в анамнезе — 1 балл, кровотечения (со снижением Hb >2 г/л) — 1 балл, неустойчивое МНО (<60% времени в терапевтическом диапазоне) — 1 балл, пожилой возраст (>65 лет) — 1 балл, лекарственные препараты (совместный прием лекарств, усиливающих кровоточивость: антиагреганты, НПВП) — 1 балл, алкоголь (>8 стаканов в неделю) — 1 балл

I-LOVE-IT — Evaluate Safety and Effectiveness of the Tivoli DES and the Firebird DES for Treatment of Coronary Revascularization. Оценка безопасности и эффективности стентов с лекарственным покрытием Tivoli и Firebird при коронарной реваскуляризации

ISAR — Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen. Режимы антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании

ISAR-SAFE — Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety and Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting. Режимы антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании: безопасность и эффективность 6-месячной двойной дезагрегантной терапии при имплантации стента с лекарственным покрытием

ISAR-TRIPLE — Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen— Testing of a 6-Week Versus a 6-Month Clopidogrel Treatment Regimen in Patients With Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting Stenting. Режимы

антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании: 6-недельный против 6-месячного приёма клопидогрела у пациентов при имплантации стента с лекарственным покрытием на фоне приема аспирина и оральных антикоагулянтов

ITALIC — Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel. Стенты с лекарственным покрытием после прекращения приёма клопидогрела

IVUS XPL — Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on Outcomes of XIENCE PRIME Stents in Long Lesions. Влияние результатов применения внутрисосудистого ультразвука при имплантации стентов XIENCE PRIME на прогноз при протяженных поражениях коронарных артерий

LATE — Late coronary Arterial Thrombotic Events. Поздние тромбозы коронарных стентов

LEADERS-FREE — Prospective randomized comparison of the BioFreedom biolimus A9 drug-coated stent versus the gazelle bare-metal stent in patients at high bleeding risk. Проспективное рандомизированное сравнение стента BioFreedom с лекарственным покрытием Биолимус А9 и стента без покрытия GAZELLE у пациентов с высоким риском кровотечений

MATRIX — Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX. Минимизация неблагоприятных геморрагических событий с помощью трансрадиального доступа и системного внедрения в практику препарата Ангиокс

NCDR — National Cardiovascular Data Registry. Национальный сердечно-сосудистый регистр

NORSTENT — NORwegian coronary STENT trial. Норвежское исследование по коронарным стентам

OPTIMIZE — Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice. Оптимальная продолжительность приёма клопидогрела после имплантации стента с покрытием Зотаролимус в реальной клинической практике

PARIS — Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients. Причины несоблюдения назначений антитромбоцитарной терапии у пациентов после коронарного стентирования

PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin—Thrombolysis in Myocardial Infarction 54. Профилактика сердечно-сосудистых событий при приеме Тикагрелора в сравнении с плацебо у пациентов на фоне терапии Аспирином с инфарктом миокарда в анамнезе

PIONEER AF-PCI — Rivaroxaban and a dose- adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention. Терапия Ривароксабаном и индивидуально подобранными пероральными антагонистами витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством в анамнезе

PLATO — PLATelet inhibition and patient Outcomes. Влияние ингибирования функции тромбоцитов на клинический исход у пациентов

PRECISE-DAPT — PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy. Прогнозирование риска кровотечений у пациентов с имплантированным стентом и двойной дезагрегантной терапией

PRODIGY — PROLonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia study. Продление двойной дезагрегантной терапии у пациентов после оценки стент-индуцированной гиперплазии интимы

PROTECT — Patient-Related Outcomes With Endeavor vs Cypher Stenting. Факторы, ассоциированные с пациентом, и их влияние на клинический исход после имплантации стентов Endeavor и CYPHER

REDUAL-PCI — Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AFib That Undergo a PCI With Stenting. Сравнение двойной терапии с включением Дабигатрана

и тройной терапии с включением Варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших в анамнезе чрескожные коронарные вмешательства с имплантацией стентов
 RESET — Real Safety and Efficacy of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Implantation. Безопасность и эффективность 3-месячной двойной дезагрегантной терапии после имплантации стента Endeavor с лекарственным покрытием Zotarолимус
 ROOBY — Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass trial. Сравнение эффективности стратегий коронарного шунтирования в условиях и без искусственного кровообращения
 SECURITY — Second Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by Six-Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy. Сравнение эффектов применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии в течение 6 и 12 месяцев после имплантации стента с лекарственным покрытием второго поколения
 STREAM — Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction. Стратегия ранней реперфузии при инфаркте миокарда
 SYNTAX — Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery. Совместное использование стратегии чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стентов TAXUS и сердечно-сосудистой хирургии
 TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction. Тромболитис при инфаркте миокарда
 TL-PAS — Taxus Liberté Post Approval Study. Пострегистрационное исследование стента Taxus Liberté
 TRA 2^oP-TIMI 50 — Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events. Вторичная

профилактика ишемических событий на фоне прием антагонистов рецептора к тромбину
 TRACER — Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome. Антагонисты рецептора к тромбину для снижения частоты клинических событий при остром коронарном синдроме
 TRILOGY ACS — Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes. Оптимальная стратегия направленной дезагрегантной терапии при лечении острого коронарного синдрома
 TRITON-TIMI — Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction. Улучшение прогноза пациентов с инфарктом миокарда и тромболитисом в анамнезе при помощи достижения оптимального ингибирования функции тромбоцитов на фоне назначения прасугрела
 TROPICAL-ACS — Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes Trial. Эффективность длительной дезагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом
 WOEST — What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary StenGing. Оптимальная антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия у пациентов, получающих оральные антикоагулянты и подвергающихся коронарному стентированию
 ZEUS — Zotarolimus-eluting Endeavor sprint stent in Uncertain DES Candidates. Имплантация расширяющихся стентов Endeavor с покрытием Zotarолимус у пациентов с неопределенными показаниями к установке стентов с лекарственным покрытием

1. Преамбула

Настоящие Рекомендации и обновления разработаны под эгидой Комитета по разработке практических рекомендаций (КПР) Европейского общества кардиологов. В данном документе представлено обобщение и систематический анализ всех имеющихся доказательных данных по определенной проблематике, актуальных на момент их составления. Рекомендации служат вспомогательным инструментом для медицинских работников при выборе наилучшей стратегии ведения каждого конкретного пациента и способствуют принятию решений в рутинной клинической практике. Однако только лечащий врач может принять окончательное решение по ведению каждого конкретного пациента после надлежащей консультации с самим пациентом и его близкими.

В течение последних лет было выпущено большое количество рекомендаций и обновлений различными профессиональными сообществами, в том числе Европейским Обществом Кардиологов совместно с Европейской Ассоциацией кардио-торакальных хирургов. В связи с важным значением рекомендаций для клинической практики были разработаны критерии качества таких документов, которые призваны обеспечить более ясное и последовательное изложение содержания с целью достижения максимальной четкости процесса принятия решений. Требования к составлению и публикации рекомендаций ЕОК представлены на официальном сайте Общества (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК регулярно обновляются и отражают официальную позицию Общества по рассматриваемому вопросу. В Рабо-

чую группу по составлению настоящих рекомендаций были включены эксперты ЕОК и EACTS, которые являются специалистами в оказании медицинской помощи пациентам с рассматриваемой патологией.

Приглашенные эксперты провели тщательный обзор опубликованной литературы по ведению пациентов с рассматриваемыми заболеваниями (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) в соответствии с требованиями Комитета по составлению рекомендаций ЕОК и EACTS. Проведена критическая оценка диагностических и терапевтических методов, включая оценку соотношения риск-польза. Уровень доказательности и класс рекомендаций по отдельным методам лечения определяли в соответствии с заранее установленными критериями (табл. 1 и 2).

Все эксперты, участвовавшие в составлении или рецензировании настоящих рекомендаций, предоставили полную информацию о наличии взаимоотношений и контактов, которые могли служить реальным или потенциальным источником конфликта интересов. Эти сведения были объединены в один документ, который размещен на сайте Общества (<http://www.escardio.org/guidelines>). Эксперты были обязаны сообщать ЕОК о любом изменении информации относительно конфликта интересов. Финансовая поддержка Рабочей группы по составлению рекомендаций осуществлялась за счет средств ЕОК, без привлечения коммерческих организаций.

Комитет по составлению рекомендаций контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и их обновлений рабочими группами, группами экспертов и согласительными комиссиями, а также утверждает текст рекомендаций. Все реко-

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности .	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

мендации ЕОК проходят тщательную проверку, которая осуществляется силами КСР и независимых экспертов, в том числе из EACTS. После внесения всех необходимых поправок рекомендации утверждаются экспертами Рабочей группы. Окончательная версия документа утверждается КСР для публикации в журнале *European Heart Journal* и *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. При составлении рекомендаций учитываются все научные и клинические данные, а также результаты исследований, доступные на момент составления рекомендаций.

Процесс разработки данной обновленной версии рекомендаций ЕОК совместно с EACTS включает не только анализ и объединение последних доказательных данных по определенной тематике, но также создание образовательных ресурсов и программ по внедрению рекомендаций. С этой целью были созданы карманная версия рекомендаций, краткая презентация, брошюры с основными тезисами, карточки с краткой информацией для представителей других специальностей, а также электронная версия рекомендаций для мультимедийных приложений (для смартфонов и других устройств). Однако эти версии рекомендаций являются сокращенными, и при необходимости следует обращаться к полной версии рекомендаций, которая размещена в свободном доступе

на официальном сайте Общества, а также в онлайн-версии Европейского Кардиологического Журнала. Национальные ассоциации-партнеры ЕОК могут распространять, переводить и способствовать практическому использованию всех рекомендованных положений, опубликованных Обществом. Большое значение имеют программы по внедрению рекомендаций в клиническую практику, поскольку соблюдение указанных алгоритмов и принципов положительно сказывается на исходе лечения.

Для оценки степени следования рекомендациям на практике необходимы обзоры и регистры, которые позволят обеспечить обратную связь между клиническими исследованиями и процессами составления рекомендаций, распространением и внедрением их в клиническую практику.

В своей практической деятельности специалистам в области здравоохранения следует обращаться к рекомендациям ЕОК и настоящей обновленной версии, разработанной совместно с EACTS, как к вспомогательной информации для решения клинических задач, а также для определения и реализации стратегий профилактики, диагностики и лечения конкретного заболевания. Однако рекомендации ЕОК ни в коей мере не отменяют личную ответственность специалистов по принятию точных и надлежа-

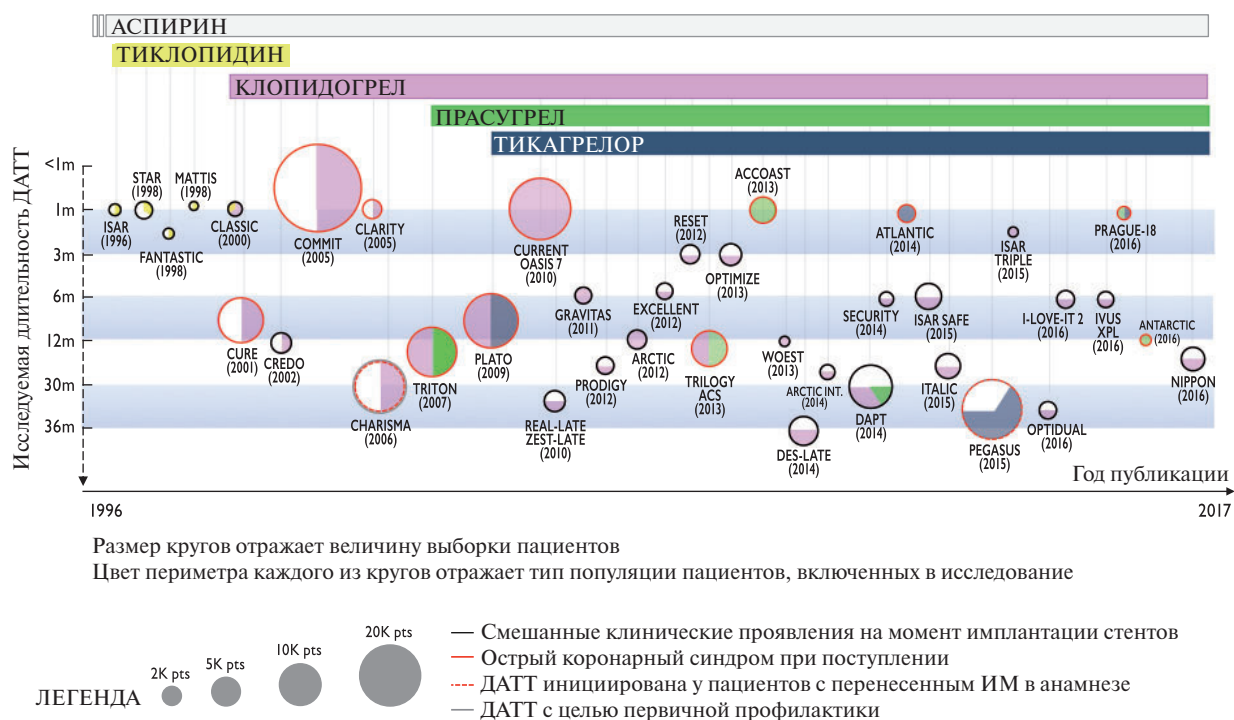


Рис. 1. История применения ДАТТ у пациентов с ИБС.

Примечание: цвет заливки каждого из кругов отражает тип исследуемого антиагрегантного препарата, включенного в исследование. Сравнительные исследования, оценивающие режимы терапии одинаковой длительности, но с применением разных антиагрегантов, находятся на одной вертикальной линии, в то время как горизонтальные линии отражают исследования, сравнивающие различную продолжительность лечения. Исследования, оценивающие различные схемы или режимы терапии, но не длительность лечения (например, предварительное назначение препарата в ACCOAST, индивидуализированная терапия в GRAVITAS, назначение двойной дозы клопидогрела в CURRENT OASIS 7 и т.д.), на рисунке выделены однотонным цветом, отражающим тип препарата — ингибитора P2Y₁₂, который назначался дополнительно к аспирину.

Сокращения: ДАТТ — двойная антиагрегантная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

щих решений с учетом характера заболевания у каждого конкретного пациента и после консультации с самим пациентом и его близкими, если это целесообразно и необходимо. Также любой врач несет ответственность за проверку требований и нормативных документов по лекарственным препаратам и медицинским изделиям в момент их применения.

2. Введение

Ежегодно увеличивается количество пациентов, которые имеют показания к назначению двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей комбинацию аспирина и перорального ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов к аденозин 5'-дифосфату (АДФ). На основании популяционных исследований 2015г в Европе примерно 1400000 пациентов в год получают ДАТТ по поводу проведенного чрескожного вмешательства (ЧКВ), еще 2200000 пациентам назначается ДАТТ после перенесенного инфаркта миокарда [1].

В 2017г исполнился 21 год с момента публикации первого рандомизированного клинического исследования (РКИ), в котором продемонстрировано превосходство ДАТТ по сравнению с антикоагулянтной терапией у пациентов, перенесших ЧКВ (рис. 1) [2]. В настоящее время насчитывается около 35 рандомизированных исследований, посвященных ДАТТ, которые включают более 225000 пациентов, и данное направление является одним из наиболее интенсивно развивающихся в современной кардиоваскулярной медицине. Наряду с усовершенствованием стратегий ингибирования P2Y₁₂ — в первую очередь с акцентом на более безопасные (от тиклопидина до клопидогрела), а затем более мощные и предсказуемые препараты (от клопидогрела к тикагрелору или прасугрелу), проводились параллельные исследования, направленные на определение оптимальной продолжительности лечения. Необходимость исследовать более длительные режимы ДАТТ появилась в первую очередь в связи с участвовавшими случаями позднего и очень позднего тромбоза, возникающего после имплантации первой генерации стентов с лекарственным покрытием (СЛП) [3]. Тем не менее, разработка более безопасных СЛП нового поколения и анализ результатов последних РКИ серьезно изменили имеющуюся парадигму в отношении применения ДАТТ в клинической практике. Несомненно, высокоэффективным методом профилактики тромбоза стента остается использование ДАТТ, однако риск позднего и даже (более часто) очень позднего тромбоза значительно снизился с момента появления новой генерации СЛП. Следовательно, риск кровотечения, связанного с продлением ДАТТ более чем на 1 год, не оправдывается малой абсолютной выгодой, которая возможна в плане профилактики очень позднего тромбоза стента. С другой стороны, появляются

новые свидетельства того, что ДАТТ снижает долгосрочный риск не связанного с имплантацией стента инфаркта миокарда (ИМ), а также инсульта. По результатам проводимых в течение последних двух десятилетий исследований значительно расширилась роль стратегии ДАТТ от локальной (назначение после имплантации стентов) до системного применения (способность предупреждения тромботической окклюзии артериальных сосудов), обеспечивая глобальную защиту пациента (рис. 1).

Однако до сих пор нет единого мнения насчет выбора оптимальной схемы и длительности ДАТТ у пациентов с диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС), которые подвергаются операции коронарной реваскуляризации либо получают медикаментозное лечение [4]. Это является следствием явно противоречивых результатов, полученных в ходе имеющихся исследований и ограниченных доказательств в отношении различных когорт пациентов (например, пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями или при более высоком риске кровотечений), у которых баланс риска и пользы назначаемой ДАТТ отличается от подобных параметров в обычной популяции, включаемой в клинические исследования. Таким образом, данная обновленная версия рекомендаций содержит современные данные по вопросу ДАТТ у пациентов с ИБС.

2.1. Краткосрочные и отдаленные результаты после проведения чрескожных коронарных вмешательств

См. веб-приложение.

2.2. Риск тромбоза в зависимости от типа используемых стентов

См. веб-приложение.

2.3. Краткосрочные и отдаленные результаты после проведения операции коронарного шунтирования

См. веб-приложение.

2.4. Краткосрочные и отдаленные результаты при медикаментозном ведении острого коронарного синдрома

См. веб-приложение.

3. Эффективность и безопасность применения двойной антитромбоцитарной терапии. Инструменты стратификации риска

Имеющиеся данные свидетельствуют, что ДАТТ снижает риск тромбоза стента в большинстве случаев, включая острые и поздние тромботические события. Тем не менее, продление ДАТТ более 1 года после ИМ или ЧКВ оказывает положительное влияние, главным образом, за счет снижения риска спон-

танного ИМ, летальность при котором достигает 15% [5]. Однако продление сроков антитромбоцитарной терапии также связано с повышенным риском геморрагических осложнений, в связи с чем необходимо тщательно оценивать потенциальный риск и пользу в данной ситуации. Накопленные данные позволяют сделать вывод, что риск кровотечений у пациентов, получающих ДАТТ, прямо пропорционален ее продолжительности, причем подобная зависимость наблюдается как при краткосрочном назначении терапии, так и при длительном приеме более 1 года. Поскольку преимущества длительной ДАТТ, особенно в отношении конечных точек смертности, твердо ассоциированы с предыдущим анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (например, предшествующего острого коронарного синдрома (ОКС)/ИМ или стабильной ИБС), и, к тому же, были разработаны модели прогнозирования риска кровотечения на ДАТТ, индивидуализированный подход, основанный на определении потенциальной вероятности ишемических и геморрагических осложнений, является оправданным.

3.1. Двойная антитромбоцитарная терапия с целью профилактики тромбоза стента

См. веб-приложение.

3.2. Двойная антитромбоцитарная терапия для профилактики спонтанного инфаркта миокарда

3.3. Двойная антитромбоцитарная терапия: влияние на уровень летальности

См. веб-приложение.

3.4. Безопасность двойной антитромбоцитарной терапии

См. веб-приложение.

3.5. Инструменты оценки риска ишемических событий и кровотечений

С учетом баланса между потенциальным риском ишемических событий и кровотечений при различной продолжительности ДАТТ необходим индивидуальный подход с использованием специальных шкал для стратификации риска [6]. Большинство инструментов, применяемых с целью оценки вероятности ишемических событий [7-9] и крупных кровотечений [10-12], были первоначально разработаны и валидированы для использования в рамках госпитального периода или на ранних сроках после выписки из стационара [13, 14]. В результате, их применение с целью определения продолжительности ДАТТ остается проблематичным, поскольку в настоящее время недостаточно данных, доказывающих их прогностическую ценность [13]. Следовательно, использование шкал

оценки риска, разработанных специально для определения длительности ДАТТ, должно быть приоритетным в процессе принятия решений по сравнению с другими инструментами оценки риска (табл. 3).

Шкала DAPT была разработана в ходе клинического исследования DAPT на примере 11648 пациентов, и впоследствии была валидирована у 8136 пациентов, включенных в исследование Patient-Related Outcomes With Endeavor против Cypher Stenting (PROTECT) [15]. Данная прогностическая шкала включала девять факторов (возраст, застойная сердечная недостаточность/фракция выброса левого желудочка, стентирование венозных шунтов, ИМ при поступлении, предшествующий ИМ или ЧКВ в анамнезе, сахарный диабет (СД), диаметр стента <3 мм, курение и СЛП паклитаксел), при анализе которых оценка варьировалась от -2 до 10 баллов. В рамках исследования DAPT пациенты высокого риска (например, оценка ≥ 2) продемонстрировали снижение риска ИМ/тромбоза стента, сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий (число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного нежелательного ишемического события (NNT) = 34) на фоне продолжительной ДАТТ до 30 мес. с незначительным увеличением риска кровотечения (NNT для вреда равен 272). В свою очередь, у пациентов низкого риска (оценка <2) не получено сокращения частоты ишемических событий при продлении сроков ДАТТ, но, тем не менее, зарегистрировано значительное увеличение количества умеренных/тяжелых кровотечений (NNT для вреда составляет 64). Поскольку в исследовании PROTECT длительность приема ДАТТ не была рандомизирована, в настоящее время исследование DAPT остается единственным, продемонстрировавшим роль применения шкалы DAPT для определения продолжительности терапии. Необходима дополнительная валидация данного инструмента оценки риска с целью управления длительностью лечения, особенно на примере групп пациентов, отличных от участников регистра DAPT, где применялись только новые поколения СЛП.

Дополнительные независимые прогностические шкалы для оценки риска кровотечений (основные факторы риска — возраст, индекс массы тела, курение, анемия, клиренс креатинина и тройная терапия при выписке), ИМ или тромбоза стента (основные факторы риска — СД, ОКС, курение, клиренс креатинина, предшествующее ЧКВ или аортокоронарное шунтирование в анамнезе (АКШ)) также были разработаны на основе регистра PARIS [16]. Данный регистр представлял собой проспективное многоцентровое обсервационное исследование в США и Европе, включающее пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией стентов, проводимое с целью изучения различных режимов продолжения ДАТТ и их

Таблица 3

Шкалы оценки риска, валидированные для определения длительности ДАТТ

	Шкала PRECISE-DAPT [18]	Шкала DAPT [15]
Время применения шкалы	При проведении коронарного стентирования	После 12 мес. приема неосложненной ДАТТ
Оцениваемые стратегии различной длительности ДАТТ	Короткая ДАТТ (3-6 мес.) в сравнении с Стандартная/длительная ДАТТ (12-24 мес.)	Стандартная ДАТТ (12 мес.) в сравнении с Длительная ДАТТ (30 мес.)
Подсчет количества баллов ^a	<p>Гемоглобин ≥ 12 11,5 11 10,5 ≤ 10 г/дл</p> <p>Лейкоциты ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20 $\times 10^9$/л</p> <p>Возраст ≤ 50 60 70 80 ≥ 90</p> <p>Клиренс креатинина ≥ 100 80 60 40 20 0</p> <p>Кровотечение в анамнеза Нет _____ Да</p> <p>Баллы 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30</p>	<p>Возраст ≥ 75 лет -2 балла</p> <p>От 65 до 75 лет -1 балл</p> <p><65 лет 0 балл</p> <p>Курение +1 балл</p> <p>Сахарный диабет +1 балл</p> <p>ИМ при поступлении +1 балл</p> <p>Предыдущие ЧКВ или перенесенный ИМ в анамнезе +1 балл</p> <p>Стент с лекарственным покрытием Паклитаксел +1 балл</p> <p>Стент диаметром <3 мм +1 балл</p> <p>Наличие ССН или снижение ФВ ЛЖ <30% +2 балла</p> <p>Стентирование венозных шунтов +2 балла</p>
Диапазон баллов	От 0 до 100 баллов	От -2 до 10 баллов
Границы значений, позволяющие принять решение	≥ 25 баллов — рекомендована короткая ДАТТ <25 баллов — рекомендована стандартная/длительная ДАТТ	При сумме ≥ 2 баллов — рекомендована длительная ДАТТ При сумме <2 баллов — рекомендована стандартная ДАТТ
Онлайн калькулятор	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

Примечания: ^a — для шкалы PRECISE-DAPT используйте номограмму подсчета баллов: отметьте значение для пациента по каждой из пяти клинических составляющих и проведите вертикальную линию до оси "Диапазон баллов" с целью определения соответствующего количества баллов. Затем суммируйте количество баллов, полученных по каждой отдельной клинической составляющей, до общего значения.

Практический пример применения шкалы для расчета длительности ДАТТ показан на схеме 1 (веб-рисунок 1) в веб-приложении (www.escardio.org/guidelines). Для шкалы DAPT суммируйте количество положительных баллов по каждой позиции и произведите вычитание соответственно возрасту пациента.

Сокращения: ССН — систолическая сердечная недостаточность, СгСl — клиренс креатинина, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, Hb — гемоглобин, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения ДАТТ.

влияния на последующие клинические неблагоприятные события [17]. Исследование проводилось среди пациентов с показаниями к приему пероральных антикоагулянтов (ОАК). Значение разработанных шкал оценки риска кровотечений и/или ишемических событий для управления продолжительностью ДАТТ остается неясным, поскольку длительность терапии не была рандомизирована в регистре PARIS, а также отсутствуют дальнейшие исследования, где бы использовались указанные шкалы. Высокий уровень ишемического риска наблюдался у примерно 40% пациентов с высоким риском кровотечений [16], в то время как до 65,3% имели низкий риск ишемических и геморрагических осложнений [16]. Таким образом, недостаточно оснований для применения шкал PARIS в целях одновременной оценки риска тромбозов и кровотечений на фоне ДАТТ, а также управления ее продолжительностью.

Исследование PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual AntiPlatelet Therapy) включало в себя в общей сложности 14963 пациентов со стабильной ИБС, подвергающихся ЧКВ в плановом, экстренном или неотложном порядке. Был разработан алгоритм оценки риска внебольничных кро-

вотечений на основании пяти прогностических факторов (возраст, уровень СгСl, гемоглобина, лейкоцитов и наличие предшествующих спонтанных кровотечений в анамнезе) у пациентов, получавших ДАТТ [18].

Эффективность данного алгоритма после проведения ЧКВ оценивалась в тестовой когорте на примере 8595 и 6172 пациентов из исследования PLATO и регистра Vern PCI, соответственно [19, 20]. Также шкала PRECISE-DAPT продемонстрировала улучшенный интегрированный показатель дискриминации и реклассификации по сравнению с шкалой оценки риска кровотечения PARIS в обеих валидационных когортах [18]. Кроме того, значение данного показателя оценивалось у пациентов, рандомизированных в группы различной длительности ДАТТ (n=10081), с целью определения влияния длительности лечения на частоту геморрагических и ишемических событий относительно базового риска кровотечения. Было отмечено, что среди пациентов высокого риска (показатель PRECISE-DAPT ≥ 25), длительная ДАТТ ассоциировалась с отсутствием выгоды в плане снижения ишемии, но сопровождалась увеличением частоты кровотечений (NNT для вреда — составил

38) [18]. С другой стороны, более длительный прием ДАТТ у пациентов невысокого риска (показатель PRECISE-DAPT <25) не был сопряжен с увеличением числа кровотечений или значимым снижением ишемических событий (комплексная клиническая конечная точка: ИМ, тромбоз стента, инсульт или целевая сосудистая реваскуляризация) (NNT =65) [18]. В свою очередь, снижение длительности ДАТТ менее 12 мес. у пациентов с высоким риском кровотечений потенциально может предотвратить данное осложнение. Остальные пациенты могут получать стандартный (т.е. 12 мес.) или длительный (>12 мес.) курс лечения, при условии хорошей переносимости.

Тем не менее, ни одна из этих моделей прогнозирования риска не получила до настоящего времени подтверждения в рамках проспективных РКИ. Поэтому их вклад в улучшение результатов лечения пациентов остается неясным.

Рекомендации по использованию шкал оценки риска с целью определения длительности ДАТТ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Может быть рекомендовано использование шкал, специально разработанных для оценки потенциальной пользы и риска различных режимов длительности ^с ДАТТ [15, 18].	IIb	A

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — в настоящее время с этой целью используются шкалы DAPT и PRECISE-DAPT.

Сокращение: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия.

3.6. Тип ингибитора P2Y₁₂ рецепторов и сроки начала терапии

Клопидогрел. Клопидогрел ассоциируется с лучшим профилем безопасности, чем тиклопидин, главным образом с точки зрения частоты аллергии, кожных или желудочно-кишечных расстройств и нейтропении, но в то же время имеет сходную степень и последовательность ингибирования P2Y₁₂ и примерно одинаковый риск кровотечений [21, 22]. Вариабельность фармакодинамического ответа на тиклопидин и клопидогрел связана с несколькими факторами, включая генетические полиморфизмы [22]. Клинические аспекты и доказательные данные относительно оптимальной продолжительности терапии клопидогрелем после ЧКВ обсуждаются отдельно в Разделе 4.

Прасугрел. На фоне приема прасугрела достигается более быстрая, лучшая и более продолжительная степень ингибирования P2Y₁₂ по сравнению с клопидогрелем. В ходе метаболизма препарата требуются два этапа для завершения образования активного метаболита, сходного по химической структуре с клопидогрелем. Исследование TRITON-TIMI 38 (Улучшение прогноза пациентов с инфарктом миокарда и тромбозом в анамнезе при помощи достижения

оптимального ингибирования функции тромбоцитов на фоне назначения прасугрела) включало пациентов с ОКС, ранее не получавших ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов, с подходящей коронарной анатомией, либо лиц с диагностированным ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), требующим выполнения первичного ЧКВ [23]. Продолжительность ДАТТ составляла до 15 мес. в обеих группах исследования. Частота комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт) составила у 9,3% пациентов, получавших прасугрел, против 11,2% пациентов, получавших клопидогрел (отношение рисков (ОР) 0,82, доверительный интервал 95% (ДИ) 0,73-0,93; P=0,002), что в основном обусловлено значимым снижением частоты ИМ (с 9,2% до 7,1%; относительное снижение риска 23,9%, 95% ДИ 12,7-33,7; P<0,001) [23]. Не было отмечено разницы в отношении развития как нефатального инсульта, так и сердечно-сосудистой смерти.

Прасугрел ассоциировался со значимым увеличением частоты крупных кровотечений, не связанных с АКШ (2,4% против 1,8%, ОР 1,32, 95% ДИ 1,03-1,68, P=0,03). Жизнеопасные кровотечения встречались значительно чаще при назначении прасугрела по сравнению с клопидогрелем (1,4% против 0,9%, ОР 1,52, 95% ДИ 1,08-2,13, P=0,01), похожая статистика получена для фатальных кровотечений (0,4% против 0,1%, ОР 4,19, 95% ДИ 1,58-11,11, P=0,002). Частота ассоциированных с АКШ кровотечений также была выше у пациентов, получавших прасугрел (13,4% против 3,2%, ОР 4,72, 95% ДИ 1,90-11,82, P<0,001). Кроме того, препарат не продемонстрировал преимуществ у пациентов с цереброваскулярными событиями в анамнезе, а также в группе ≥75 лет и при сниженной массе тела (<60 кг) [23]. В рамках исследования TRITON-TIMI 38 прасугрел не оценивался у пациентов с медикаментозным ведением ОКС. В ходе исследования TRILOGY ACS (Оптимальная стратегия направленной дезагрегантной терапии при лечении острого коронарного синдрома) все пациенты с ОКС получали исключительно медикаментозное лечение. Частота достижения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, развитие ИМ или инсульта) среди пациентов в возрасте до 75 лет наблюдалась в 13,9% случаев в группе прасугрела и в 16,0% случаев в группе клопидогрела (ОР 0,91, 95% ДИ 0,19-1,05, P=0,21) при средней длительности наблюдения 17 мес. [24]. Аналогичные результаты наблюдались в общей популяции (в том числе включая пожилых пациентов). Следовательно, прасугрел не рекомендуется для приема пациентами с медикаментозным ведением ОКС.

В исследовании TRITON-TIMI 38 была обоснована необходимость приема препаратов прасугрела или клопидогрела после коронарной ангиографии, если имелись показания к последующему выполнению

ЧКВ. Предварительный прием нагрузочной дозы препаратов рекомендовался только пациентам с ИМпСТ, которым выполнялось первичное ЧКВ (n=2438).

Для сравнения эффективности прасугрела в момент проведения ЧКВ или при предварительном назначении выполнено исследование ACCOAST (Сравнение терапии Прасугрелом во время ЧКВ и предварительного назначения препарата при установке диагноза ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпСТ), включавшее 4033 пациента с ИМбпСТ, подвергавшихся коронарной ангиографии в течение 2-48 часов после рандомизации. В группе сравнения прасугрел назначался в нагрузочной дозе 30 мг до проведения ангиографии, в то время как в контрольной группе пациенты получали плацебо [25]. Затем, при установлении показаний к проведению ЧКВ, дополнительно назначался прасугрел в дозе 30 мг для группы сравнения и в дозе 60 мг в группе контроля во время вмешательства.

Частота достижения комбинированной первичной конечной точки, включающей смертность от сердечно-сосудистых причин, развитие ИМ, инсульта, неотложную реваскуляризацию или необходимость срочного назначения терапии ингибиторами гликопротеина Пб/IIIa в течение первой недели наблюдения, существенно не отличалась между двумя группами (ОР при предварительном назначении препарата — 1,02, 95% ДИ 0,84-1,25, P=0,81) [25]. Основная конечная точка безопасности, включающая все эпизоды крупных кровотечений по шкале TIMI, независимо от того, были они ассоциированы с АКШ или нет, достигалась чаще к 7 дню наблюдения в группе предварительного назначения препарата (ОР 1,90, 95% ДИ 1,19-3,02, P=0,006). Кроме того, вероятность крупных кровотечений по шкале TIMI и угрожающих жизни кровотечений, не связанных с АКШ, повышалась в 3 и 6 раз, соответственно. Предварительный прием нагрузочной дозы препарата не способствовал уменьшению частоты достижения первичной конечной точки среди пациентов, перенесших ЧКВ (69% от общего числа пациентов), но ассоциировался с увеличением вероятности крупных кровотечений по шкале TIMI в течение первой недели наблюдения [25].

Следовательно, прасугрел не рекомендован к применению у пациентов с ОКС, у которых коронарная анатомия неизвестна, и при этом показания к ЧКВ четко не установлены, за исключением пациентов с ИМпСТ, которым должна быть выполнена немедленная коронарная ангиография и при наличии показаний проведено ЧКВ.

В исследовании DAPT на примере 3461 пациента (34,7% от общей популяции исследования), получавших прасугрел в течение первых 12 мес. после вмешательства, были случайным образом выделены две группы: прекратившие прием препарата в рекомендо-

ванные сроки, либо продолжавшие лечение до 18 мес. [26]. Тип ингибитора P2Y₁₂ или вид стента не был рандомизирован. Тем не менее, самая большая когорта пациентов, получавших прасугрел (n=2191), была представлена в проспективном многоцентровом открытом исследовании TL-PAS (Пострегистрационное исследование стента Taxus Liberté), разработанном для оценки клинических характеристик СЛП паклитаксел (Taxus Liberté) в рутинной клинической практике в США [27]. Зарегистрированные пациенты в исследовании TL-PAS получали комбинированную терапию прасугрелом и аспирином в течение 12 мес. после имплантации стента (метод открытой рандомизации); включение не ограничивалось пациентами с ОКС (т.е. с рекомендованными показаниями для приема прасугрела). Показатели смертности и частоты инсульта были одинаковыми в обеих группах, но количество ИМ значительно снижалось при длительном лечении прасугрелом (1,9% против 7,1%, ОР 0,255, P<0,001). Достижение ассоциированной конечной точки (тромбоз стента) также наблюдалось реже при длительной терапии (0,2% против 2,9%, ОР 0,063, P<0,001). Конечная точка безопасности (умеренное или тяжелое кровотечение) по критериям GUSTO (Глобальное применение стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена при окклюзии коронарных артерий) достигалась чаще у пациентов, продолжавших прием прасугрела до 30 мес., хотя разница не была статистически значимой (2,4% против 1,7%, ОР 1,438, P=0,234) [27]. Тем не менее, не представлено данных относительно влияния показаний к ЧКВ (ОКС или стабильная ИБС) или типа имплантированного стента (например, покрытие паклитакселом по сравнению с другими) на исход пациентов, получавших прасугрел.

Тикагрелор. Тикагрелор относится к новому химическому классу и представляет собой обратимый ингибитор P2Y₁₂ рецепторов (циклопентил триазолопиримидин) с периодом полураспада в плазме ~12 часов. В исследовании PLATO тикагрелор оказался эффективнее клопидогрела у пациентов с ОКС, которым проводилось предварительное назначение препарата при госпитализации, независимо от конечной стратегии реваскуляризации (т.е. планируемой или не планируемой инвазивной тактики) [20]. Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) и умеренным или высоким риском (планируемые для консервативного или инвазивного управления) или имеющие диагноз ИМпСТ и подвергающиеся первичному ЧКВ, были рандомизированы на прием клопидогрела 75 мг ежедневно и нагрузочной дозы 300 мг либо тикагрелора 180 мг однократно с последующим ежедневным назначением 90 мг два раза в сутки [20].

Пациентам, перенесшим ЧКВ, была проведена дополнительная рандомизация в плане назначения нагрузочной дозы 300 мг клопидогрела (суммарная нагрузочная доза 600 мг) или плацебо, а также было

рекомендовано дополнительно назначение 90 мг тикагрелора (или плацебо), если прошло более 24 часов после приема начальной нагрузочной дозы препарата. Лечение продолжалось в среднем в течение 9 мес. (от 6 до 12 мес. максимально) [20]. В общей когорте комбинированная первичная конечная точка (смерть от сосудистых причин, развитие ИМ или инсульта) наблюдалась у 9,8% пациентов в группе тикагрелора и у 11,7% пациентов в группе клопидогрела (ОР 0,84, 95% ДИ 0,77-0,92, $P<0,001$) [20]. Также снижалась смертность от сосудистых причин с 5,1% до 4,0% (ОР 0,79, 95% ДИ 0,69-0,91, $P=0,001$) и от ИМ от 6,9% до 5,8% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,75-0,95, $P=0,005$). Не было существенной разницы в частоте развития инсульта в обеих исследуемых группах (1,3% против 1,5%, $P=0,22$). Частота выявления тромбоза стента была снижена с 1,9% до 1,3% ($P<0,01$), а общая смертность составила от 5,9% до 4,5% ($P<0,001$). В целом, не было существенной разницы в показателях крупных кровотечений по классификации PLATO между группами клопидогрела и тикагрелора (11,2% против 11,6%, соответственно, $P=0,43$). Частота серьезных кровотечений, не связанных с АКШ, была увеличена с 3,8% в группе клопидогрела до 4,5% в группе тикагрелора (ОР 1,19, 95% ДИ 1,02-1,38, $P=0,03$), в то время как крупные, ассоциированные с АКШ кровотечения, встречались одинаково часто в группах с тикагрелором и клопидогрелем (7,4% против 7,9%, соответственно, $P=0,32$). Не было различий по суммарному показателю фатальных кровотечений между группами (0,3% в обеих группах). Превосходство тикагрелора над клопидогрелем в отношении частоты достижения первичной конечной точки в исследовании, также как снижение смертности от сердечно-сосудистых причин и общей смертности, сохранялось независимо от стратегии ведения пациентов (медикаментозная тактика, ЧКВ или АКШ) [20].

Не проводилось направленных исследований по оценке роли раннего (т.е. перед коронарной ангиографией) и отсроченного (т.е. после коронарной ангиографии) назначения тикагрелора у пациентов с ОКСбпСТ. В исследовании ATLANTIC (Назначение тикагрелора в условиях рентгеноперационной или на этапе скорой помощи при диагностировании ИМпСТ с целью восстановления коронарного кровотока) с участием 1862 пациентов с ИМпСТ давностью менее 6 часов проводилось сравнение прегоспитального (на этапе скорой помощи) и внутриспитального (в катетеризационной лаборатории) назначения тикагрелора [28]. Дополнительными первичными конечными точками было отсутствие нормализации ST сегмента (снижение элевации ST более чем на 70% от исходного уровня) перед ЧКВ и восстановления кровотока TIMI III в инфаркт-зависимой артерии по данным исходной ангиографии. Вторичные конечные точки включали развитие крупных неблагоприят-

ных сердечно-сосудистых событий (MACE) и диагностированного тромбоза стента в течение 30 дней. Средняя разница во времени по применению двух стратегий лечения составила 31 мин. Две основные первичные конечные точки существенно не различались между группами, получавшими препарат на догоспитальном этапе или в стационаре. Частота диагностированного тромбоза стента была ниже в догоспитальной группе, чем в стационарной группе (0% против 0,8%, $P=0,008$ в первые 24 часа, 0,2% против 1,2%, $P=0,02$ в течение 30 дней). Уровень крупных кровотечений был низким и практически одинаковым в обеих группах, независимо от используемого определения кровотечения [28].

Роль применения препарата тикагрелор в течение 12 мес. терапии у пациентов с предшествующим ОКС оценивалась в исследовании PEGASUS (Профилактика сердечно-сосудистых событий при приеме Тикагрелора в сравнении с плацебо у пациентов на фоне терапии Аспирином с инфарктом миокарда в анамнезе), которое описано в Разделе 4 [29].

Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов у пациентов с ИМпСТ, получивших тромболитическую терапию. Клопидогрел является единственным ингибитором P2Y₁₂, который был должным образом исследован у пациентов с ИМпСТ, подвергающихся первичному лечению тромбозом [31, 32]. Применение клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг было исследовано только у пациентов в возрасте до 75 лет [31]. Несмотря на то, что в исследовании STREAM (Стратегия ранней реперфузии при инфаркте миокарда) направленно не изучалось значение нагрузочных доз клопидогрела, в ходе исследования пациентам в возрасте старше 75 лет назначалось 75 мг клопидогрела (без предварительной нагрузки препаратом) в сочетании с половинной дозой тромболитиков [30]. Таким образом, расчет дозы клопидогрела у пожилых пациентов требует индивидуального решения в каждом случае. В то время, как прасугрел [33] или тикагрелор [20] разрешены согласно протоколу к применению у пациентов с предшествующим тромбозом, не получавших данные препараты ранее, а также у пациентов с предварительным назначением клопидогрела, соответственно, пока недостаточно данных относительно безопасности, чтобы рекомендовать их одновременное применение в ходе или вскоре после тромболитической терапии.

Время начала терапии ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов. Оптимальные сроки назначения терапии ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов широко обсуждались в предыдущих рекомендациях [34] и неоднократно рассматривались в других публикациях [35, 36]. Разумный подход заключается в том, чтобы начинать лечение ингибитором P2Y₁₂ в сроки, утвержденные в клинических испытаниях для каждого конкретного препарата (т.е. раннее и безопасное применение клопидогрела и тикагрелора при наличии показаний

к ЧКВ, а также при известной коронарной анатомии — прасугрела). Решение об отказе от раннего введения ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов также может зависеть от планируемого использования препарата кангрелор в рентгенхирургической лаборатории, что обеспечивает немедленное ингибирование данных рецепторов у пациентов, ранее не получавших пероральные P2Y₁₂ ингибиторы. Сроки введения ингибиторов P2Y₁₂ у пациентов, получающих инфузию препарата кангрелор в ходе ЧКВ, отличаются для каждого из препаратов [37]. Тикагрелор можно назначать в любое время до, во время или в конце инфузии кангрелора. Применение клопидогрела или прасугрела рекомендовано после окончания инфузии кангрелора (либо в течение 30 мин до окончания инфузии в случае введения прасугрела) [37]. Однако сравнительная эффективность и безопасность рутинного раннего перорального введения ингибитора P2Y₁₂ по сравнению с использованием кангрелора в катетеризационной лаборатории у пациентов с ОКС, подвергающихся инвазивному лечению, нуждается в дальнейшем изучении. Если известна коронарная анатомия или вероятность ЧКВ высокая (например, у пациентов с ИМпСТ), то имеются доказательные данные и согласие экспертов, что выгода от раннего назначения пероральных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов перевешивает любые потенциальные риски. С другой стороны, нет убедительных данных о том, что преимущества раннего введения ингибитора P2Y₁₂ превосходят возможный риск у стабильных пациентов с ИБС, направленных на диагностическую ангиографию.

3.7. Способы снижения частоты кровотечений во время двойной антитромбоцитарной терапии

Рекомендации по выбору препаратов ряда ингибиторов P2Y₁₂ и сроков их назначения

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с ОКС рекомендуется использовать тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг два раза в день) на фоне аспирина ^c , независимо от начальной стратегии лечения, включая пациентов, предварительно получавших клопидогрел (который следует прекратить при начале лечения тикагрелором), если нет противопоказаний [20].	I	B
У пациентов с ОКС, подвергающихся ЧКВ, рекомендуется использовать прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, затем суточная доза 10 мг) на фоне аспирина, в следующих случаях: 1) при ОКСбпСТ, если ранее ингибиторы P2Y ₁₂ не назначались; 2) при первоначально консервативном ведении ИМпСТ с последующим определением показаний к ЧКВ; 3) при ИМпСТ с неотложным проведением ЧКВ ^c ; в условиях отсутствия высокого риска жизнеугрожающего кровотечения и других противопоказаний [23].	I	B

Предварительное назначение ингибиторов P2Y ₁₂ обычно рекомендуется в случае проведения ЧКВ у пациентов с известной коронарной анатомией, а также у пациентов с ИМпСТ [20, 23, 38].	I	A
У пациентов с ОКСбпСТ, которым планируется инвазивное лечение, следует рассмотреть назначение тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг два раза в день), либо при отсутствии такой возможности, прием клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг в сутки), как можно в более ранние сроки от момента постановки диагноза.	IIa	C
У пациентов со стабильной ИБС можно рассмотреть предварительное назначение клопидогрела, если вероятность проведения последующего ЧКВ является высокой.	IIb	C
Назначение клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг в день) на фоне аспирина рекомендовано при стабильной ИБС у пациентов, которым планируется ЧКВ, а также при ОКС, если пациенты по каким-то причинам не могут принимать тикагрелор или прасугрел, в том числе после внутричерепных кровотечений либо при наличии показаний к ОАК [20, 23, 39, 40].	I	A
Назначение клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг ≤75, затем 75 мг в день) на фоне аспирина рекомендовано при ИМпСТ у пациентов, которым проводится тромболитическая терапия [31, 32].	I	A
Тикагрелор или прасугрел на фоне приема аспирина могут назначаться вместо клопидогрела при стабильной ИБС у пациентов, которым планируется ЧКВ, с учетом риска ишемических осложнений (высокое количество баллов по шкале SYNTAX, предшествующий тромбоз стента, локализация и количество имплантированных стентов) и потенциальных кровотечений (к примеру, по шкале PRECISE-DAPT).	IIb	C
Пациентам с ОКСбпСТ и неизвестной анатомией коронарного русла не рекомендовано назначение прасугрела [25].	III	B

Примечания: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — противопоказания к приему тикагрелора: предыдущее внутричерепное кровоизлияние либо продолжающееся кровотечение. Противопоказания к приему прасугрела: предыдущее внутричерепное кровоизлияние, анамнез ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки либо продолжающееся кровотечение. Прасугрел не рекомендуется пациентам старше ≥75 лет или при снижении массы тела менее <60 кг.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения двойной антитромбоцитарной терапии, SYNTAX — система балльной оценки, используемая для распределения пациентов по степени поражения в зависимости от количества и локализации стеноза коронарных артерий с учетом наличия изменений основного ствола левой коронарной артерии, наличия трехсосудистого поражения, особенностей бифуркационного поражения, наличия тотальной окклюзии коронарных артерий и тромбоза, их извитости и оценкой наличия кальцификации стенок коронарной артерии. Совместная оценка ЧКВ с применением покрытых стентов Taxis и кардиохирургических вмешательств.

Развитие кровотечений после успешного ЧКВ является независимым предиктором повышения

смертности и заболеваемости [41, 42]. Поэтому необходимо приложить все усилия для минимизации риска кровотечения. Персонализация терапии в каждом случае является ключевой мерой и включает в себя идентификацию факторов риска кровотечения, использование радиального доступа, четкое дозирование терапии, применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) и соответствующего выбора ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов.

Область сосудистого доступа. Исследование MATRIX (Минимизация неблагоприятных геморрагических событий с помощью трансрадиального доступа и системного внедрения в практику препарата Ангиокс) является самым крупным современным регистром, объединяющим данные по выбору оптимального способа сосудистого доступа и включающим 8404 пациента с ОКС (случайно рандомизированных в группу радиального или бедренного сосудистого доступа) [43]. Первичные конечные точки исследования включали крупные нежелательные сосудистые события (смерть, ИМ или инсульт) в течение 30 дней наблюдения и регистрировались у 8,8% пациентов с радиальным доступом и 10,3% пациентов с бедренным доступом (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74-0,99; двухсторонний критерий P=0,031; формально незначимый при заданном α 0,025). Дополнительные первичные конечные точки исследования включали развитие в течение 30 дней общих неблагоприятных клинических явлений (MACE или крупные кровотечения по классификации BARC, не связанные с проведением АКШ) и отмечались у 9,8% и 11,7% пациентов, соответственно, (ОР 0,83, 95% ДИ 0,73-0,96; P=0,009). Радиальный доступ был ассоциирован с меньшим риском смертности от всех причин (1,6% против 2,2%, 0,72-0,75% ДИ 0,53-0,99, P=0,045). Крупные кровотечения (3 или 5 баллов) по классификации BARC (Соглашение Академии исследователей по проблеме кровотечений) встречались значительно реже в группе радиального доступа (1,6% против 2,3%, ОР 0,67, 95% ДИ 0,49-0,92, P=0,013). Лучевой сосудистый доступ был связан со значительно более низким уровнем местных осложнений и реже требовал переливания компонентов крови либо ушивания области источника кровотечения. Недавний метаанализ, включающий данные исследования MATRIX, выявил значительное сокращение частоты крупных кровотечений; летальности и вероятности развития ИМ или инсульта; а также смертности от всех причин, при использовании радиального доступа по сравнению с бедренным [44].

Дозировка аспирина у пациентов с ДАТТ. Было показано, что более низкие дозы аспирина (≤ 100 мг в день) связаны с уменьшением крупных и очень крупных кровотечений, по сравнению с использованием высоких доз, как при монотерапии, так и в сочетании с P2Y₁₂ ингибитором клопидогрелем [45-52].

Это связано с тем, что ежедневные дозы аспирина до 30-50 мг способны полностью инактивировать фермент тромбоцитарной циклооксигеназы-1 и ингибировать продукцию тромбоксана [53, 54]. Кроме того, эффективность тикагрелора может быть снижена у пациентов, получавших более высокие дозы аспирина (≥ 300 мг в день) по сравнению с более низкими дозами аспирина (≤ 100 мг в день) [55]. Хотя молекулярный механизм этого явления не до конца понятен, он является дополнительным основанием для использования низких доз аспирина. Оптимальный диапазон дозировки аспирина у пациентов, получающих ДАТТ, который обеспечивает максимальную защиту от ишемических событий и минимизирует риск кровотечения, составляет 75-100 мг.

Исследование функции тромбоцитов, генетическое тестирование и смена терапии ингибиторами P2Y₁₂. Высокая и низкая реактивность тромбоцитов при приеме антагонистов P2Y₁₂ рецепторов ассоциирована с риском ишемических событий и кровотечений, соответственно [56]. Эти данные способствуют обоснованию индивидуальной антитромбоцитарной терапии на основе мониторинга функции тромбоцитов, с целью выявления пациентов с недостаточным или избыточным ответом [57]. Никакие рандомизированные исследования не продемонстрировали преимущества мониторинга функции тромбоцитов для корректировки терапии [58-60]. Основными ограничениями проводимых исследований были следующие факторы: включение популяции низкого риска, исключительное использование клопидогрела и границы определения оптимального окна ингибирования P2Y₁₂ рецепторов [61-63].

Исследование ANTARCTIC (Мониторинг функции тромбоцитов для коррекции антитромбоцитарной терапии у пожилых пациентов, перенесших стентирование на фоне ОКС) позволило переоценить концепцию индивидуальной антитромбоцитарной терапии, на основании включения пациентов с ОКС и высоким риском ишемических событий и кровотечений (возраст ≥ 75 лет) и определения более точных порогов оптимального ингибирования P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Клопидогрел был заменен на прасугрел в рекомендуемой суточной дозе 5 мг для пожилых пациентов, с возможностью корректировки дозы в соответствии с индивидуальным ответом. Мониторинг функции тромбоцитов выполнялся через 14 дней после выписки, и далее по необходимости проводилась корректировка лечения у 45% пациентов, у которых был зарегистрирован чрезмерный или недостаточный уровень ингибирования P2Y₁₂; однако эта стратегия не улучшала ишемические исходы или безопасность терапии [64]. Влияние генетических вариантов на ответ при приеме антитромбоцитарных препаратов, особенно клопидогрела, было подтверждено у пациентов с ОКС и плановым ЧКВ [65].

Информация по генотипу 2С19 может помочь в достижении оптимального окна ингибирования P2Y₁₂ в соответствии с профилем цитохрома P450 (CYP) 2С19 [66, 67], но ни одно рандомизированное исследование никогда не демонстрировало каких-либо клинических преимуществ такого подхода. Более того, только 6-12% вариабельности реактивности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела можно объяснить различиями в генотипе [68, 69].

По этим причинам исследование функции тромбоцитов, либо генетическое тестирование не могут быть рекомендованы для управления ДАТТ. Данный подход может быть полезным в определенных ситуациях (например, у пациентов с повторными нежелательными явлениями), если результаты могут изменить стратегию лечения. Это относится к пациентам, ожидающим выполнения АКШ и получающим ДАТТ (Раздел 5).

ИПП на фоне ДАТТ. Желудочно-кишечные кровотечения являются наиболее распространенным серьезным геморрагическим осложнением при использовании долгосрочной антиагрегантной терапии [70]. РКИ показали, что ИПП снижают частоту повторных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском, получающих аспирин [71]. Аналогичные данные существуют в отношении использования фамотидина, антагониста H₂-рецептора гистамина [72].

Клопидогрел подвергается метаболической трансформации в печени ферментами системы CYP (главным образом CYP2С19), с последующим формированием антитромбоцитарного действия. ИПП также метаболизируются ферментами цитохрома CYP, что приводит к потенциальному ингибированию CYP2С19 (главным образом омепразола и эзомепразола), и как следствие, к снижению метаболической активации клопидогрела при совместном использовании. Фармакодинамические исследования продемонстрировали снижение антитромбоцитарного действия клопидогрела при одновременном введении ИПП, главным образом, омепразола [73-76]. Основываясь на исследованиях межлекарственного взаимодействия, омепразол и эзомепразол, по-видимому, имеют самую высокую склонность к клинически значимым взаимодействиям, лансопризол — промежуточную вероятность, тогда как пантопризол и рабепразол имеют самый низкий уровень потенциального взаимовлияния [77]. Однако, что важно, не выявлено никакого взаимодействия между сопутствующим использованием ИПП и прасугрелом или тикагрелором.

Только обсервационные исследования предполагали повышенный риск сердечно-сосудистых ишемических событий, когда терапия ИПП проводилась одновременно с клопидогрелом [78]. Но рандомизированные исследования не продемонстрировали подтверждения подобной гипотезы [76, 79-81].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы COGENT (Управление риском гастроинтестинальных кровотечений на фоне приема клопидогрела) оценивалась эффективность и безопасность комбинации фиксированных доз клопидогрела (75 мг) и омепразола (20 мг) по сравнению с изолированным назначением клопидогрела [79]. Включались пациенты в возрасте 21 года и старше, имеющие потенциальные показания к приему терапии клопидогрелем и аспирином, по крайней мере, в течение следующих 12 мес., включая пациентов с ОКС или подвергающихся коронарному стентированию. Пациенты с высоким риском развития желудочно-кишечного кровотечения исключались (т.е. имевшие потребность в назначении ИПП, антагонистов H₂-рецепторов, сукральфата или мизопростала, с ранее существовавшим эрозивным эзофагитом или варикозным расширением вен пищевода, предшествующим хирургическим вмешательством на желудке либо принимавшие ОАК или получившие недавнюю тромболитическую терапию). Поэтому, исходя из ранее полученных доказательств преимущества назначения ИПП или антагонистов H₂-рецепторов у пациентов с высоким риском, получавших монотерапию аспирином, исследование COGENT включало только пациентов с низким риском желудочно-кишечных кровотечений, получающих ДАТТ (в соответствии с тем, что риск кровотечений выше при комбинации аспирина и клопидогрела в сравнении с изолированным приемом аспирина). Это исследование было преждевременно прекращено по финансовым причинам; в общей сложности был включен 3761 пациент вместо запланированных 5000. Предварительной первичной конечной точкой эффективности было время от рандомизации до первого появления нежелательных клинических событий со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались у 1,1% пациентов с омепразолом и 2,9% с плацебо в течение 180 дней после рандомизации (ОР 0,34, 95% ДИ 0,18-0,63, P<0,001) [79].

Кроме того, не было значительного увеличения риска сердечно-сосудистых событий при одновременном использовании клопидогрела и омепразола (4,9%, 95% ДИ 3,6-6,4% в группе омепразола и 5,7%, 95% ДИ 4,0-7,3%, в группе плацебо, P=0,98). Результаты были сопоставимы даже в подгруппах высокого риска, а также при анализе индивидуальных конечных точек эффективности и безопасности. Частота серьезных побочных эффектов существенно не различалась между двумя группами (10,1% при приеме омепразола и 9,4% в группе плацебо, P=0,48), а также частота общих побочных эффектов (41,3 и 42,8%, соответственно, P=0,33). Случаи диареи отмечались у 3,0% пациентов, получавших омепразол, по сравнению с 1,8% пациентов, получавших плацебо (P=0,01).

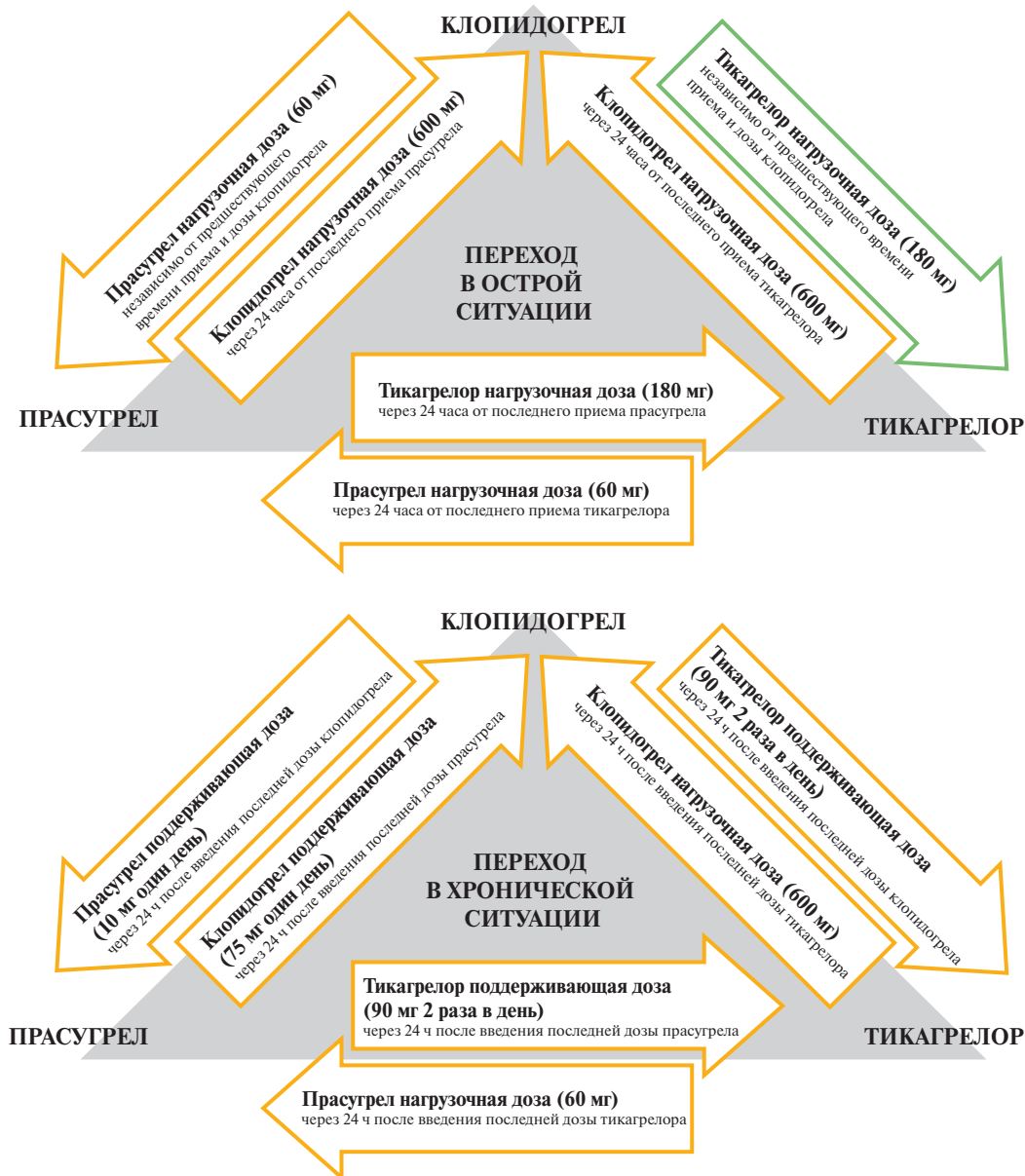


Рис. 2. Алгоритмы изменения терапии пероральными ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов в остром периоде (в период госпитализации).

Примечание: цветовая кодировка отражает класс рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I; оранжевый — Класс IIb). Синяя стрелка отражает схему перехода клопидогрела на тикагрелор, которая является единственным алгоритмом, основанным на результатах лечения пациентов с острым коронарным синдромом. Для остальных алгоритмов смены терапии (оранжевая стрелка) нет данных по прогнозу пациентов.

Не было выявлено новых случаев остеопороза. Один случай периферической невропатии был зарегистрирован в группе плацебо.

Никаких рандомизированных данных, сравнивающих стратегии использования и назначения ИПП у пациентов, принимающих аспирин и прасутрел или тикагрелор, не существует. Однако риск желудочно-кишечного кровотечения выше на фоне ДАТТ с включением прасутрела [23] или тикагрелора [82] по сравнению с клопидогрелем. Краткосрочный и долгосрочный профиль безопасности ИПП хорошо изучен [79]. Ухудшение абсорбции магния при приеме ИПП было отмечено только

в исследованиях, где пациенты получали ИПП в течение по меньшей мере 1 года [83]. Мониторинг уровня магния в плазме крови рекомендован при длительном применении препаратов, особенно более 1 года.

Тип, доза ингибитора P2Y₁₂ и продолжительность лечения. Тип и доза ингибитора P2Y₁₂ хорошо изучены в клинических ситуациях в соответствии с различными типами ИБС. Предшествующее внутричерепное кровоизлияние или текущие кровоизлияния являются распространенными противопоказаниями к прасутрелу и тикагрелору, в то время как прасутрел следует назначать с осторожностью пациентам старше 75 лет или при

снижении массы тела <60 кг. Пациенты с предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) могут получить негативные последствия от назначения прасугрела вместо клопидогрела [23]. Предшествующий инсульт является маркером независимого риска последующего геморрагического инсульта, особенно в течение первого года наблюдения. Переход от прасугрела или тикагрелора к клопидогрелу является распространенной практикой, особенно в случаях развития незначимого кровотечения или у пациентов с низкой реактивностью тромбоцитов, что является маркером риска крупных кровотечений [56, 84, 85]. В настоящее время нет достоверных рандомизированных данных о долгосрочной безопасности или эффективности “смены режима терапии” у пациентов, получавших лечение в течение недель или месяцев с помощью одного ингибитора P2Y₁₂ и переходящих на другой ингибитор P2Y₁₂. Поэтому подобная практика, как правило, не обоснована.

Рекомендации по снижению риска кровотечений при ДАТТ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Радиальный доступ более предпочтителен по сравнению с бедренным при проведении коронарной ангиографии и ЧКВ, если процедура проводится опытным оператором, имеющим достаточный опыт выполнения процедур радиальным доступом [43, 44].	I	A
У пациентов, получающих ДАТТ, рекомендована суточная доза аспирина 75-100 мг [45-47, 51, 52].	I	A
Рекомендовано совместное применение ингибиторов протонной помпы в комбинации с ДАТТ ^с [70, 79, 80, 86, 87].	I	B
Рутинное определение функции тромбоцитов для контроля антитромбоцитарной терапии до или после проведения планового коронарного стентирования не рекомендовано [58-60].	III	A

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — в то время как доказательства, что применение ИПП не повышает риск сердечно-сосудистых событий, были получены для омепразола (на основании исследований по изучению межлекарственного взаимодействия), омепразол и эзомепразол продемонстрировали наибольшую склонность к клинически значимым взаимодействиям, тогда как для пантопразола и рабепразола подобная вероятность была наименьшей.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

3.8. Переход между различными схемами приема пероральных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов

Различия в фармакологии ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ в отношении их механизма связывания, полураспада и скорости начала и продолжительности действия являются важными факторами, которые могут приводить к взаимодействию с лекарственными средствами при переходе от одного препарата к другому.

В настоящее время переход от клопидогрела к тикагрелору является единственным исследованным между ингибиторами P2Y₁₂, который оценивался с акцентом на клинические конечные точки, даже если исследование специально не предназначалось для оценки безопасности и эффективности перехода от клопидогрела к тикагрелору. Так, в ходе исследования PLATO почти 50% пациентов, случайно распределенных для приема тикагрелора, предварительно получали клопидогрел, в основном нагрузочную дозу 300-600 мг [20]. При этом, профиль эффективности и безопасности тикагрелора не менялся на фоне предшествующего назначения клопидогрела [88]. С другой стороны, в исследовании TRITON-TIMI 38 было указано, что предыдущее получение пациентами ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ должно быть критерием исключения из исследования [23]. В то время как данные регистров предоставляют обнадеживающую информацию относительно профиля безопасности перехода от клопидогрела к прасугрелу [89-91], существуют нерандомизированные исследования, направленные на оценку клинических конечных точек. Аналогичным образом, все другие возможности смены терапии, в том числе переходы между прасугрелом и тикагрелором или тикагрелором/прасугрелом к клопидогрелу, не были исследованы с точки зрения долгосрочных исходов пациентов [92-94]. Поэтому подобная практика не рекомендуется из-за отсутствия данных о безопасности/эффективности. Поскольку потребность в смене терапии и переходе между ингибиторами P2Y₁₂ может возникать по клиническим причинам (например, побочные эффекты или непереносимость лекарств), а данные регистров указывают на то, что переключение на практике происходит нечасто, применяются алгоритмы смены терапии на основе фармакодинамических исследований (рис. 2).

Рекомендации по изменению терапии пероральными ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
У пациентов с ОКС, которым был предварительно назначен клопидогрел, рекомендован переход на прием тикагрелора сразу после поступления в стационар (в нагрузочной дозе 180 мг), вне зависимости от сроков приема и предыдущей нагрузочной дозы ^с клопидогрела, при условии отсутствия противопоказаний [20].	I	B
Дополнительные изменения терапии пероральными ингибиторами P2Y ₁₂ рецепторов, согласно действующим алгоритмам, могут рассматриваться в случае развития побочных эффектов/непереносимости.	IIb	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — противопоказания к приему тикагрелора: предыдущее внутрисерпечное кровоизлияние либо продолжающееся кровотечение.

Сокращение: ОКС — острый коронарный синдром.

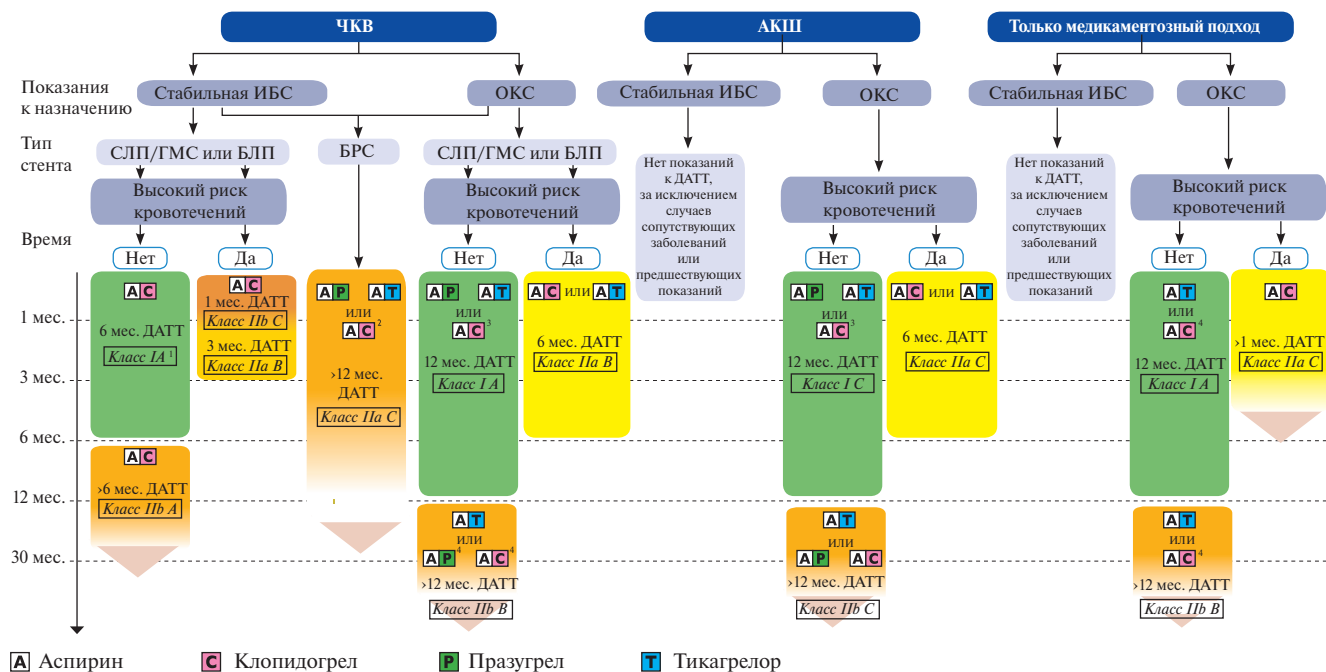


Рис. 3. Алгоритм назначения ДАТТ у пациентов с ИБС

Примечания: высоким риском кровотечения считается повышенный риск спонтанного кровотечения во время ДАТТ (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25).

Цветовое кодирование относится к классам рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I, желтый — Класс IIa, оранжевый — Класс IIb).

Схемы терапии, представленные в одной строке, указаны в алфавитном порядке и не отражают преимущества какой-либо из рекомендаций (если не указано иное).

¹ — после ЧКВ с использованием баллона с лекарственным покрытием, следует рассмотреть ДАТТ сроком на 6 месяцев (Класс IIa B).

² — для пациентов со стабильной ИБС либо с ОКС (если невозможно назначение прасугрела или тикагрелора).

³ — если невозможно назначение прасугрела или тикагрелора.

⁴ — если невозможно назначение тикагрелора.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ГМС — голометаллический стент, БРС — биорезорбируемый стент, АКШ — аортокоронарное шунтирование, БЛП — баллон с лекарственным покрытием, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

4. Двойная антитромбоцитарная терапия при чрескожных коронарных вмешательствах

Обзор всех исследований, посвященных изучению преимуществ и рисков длительной ДАТТ, превышающей 1 мес., в основном включает пациентов после ЧКВ или ОКС и представлен в веб-приложении (Таблицы S1 (A и B)). Обзор рекомендаций, относительно продолжительности ДАТТ после ЧКВ, а также после АКШ или при медикаментозном ведении ОКС, представлен ниже на рисунке 3.

4.1. Двойная антитромбоцитарная терапия после чрескожного коронарного вмешательства на фоне стабильной ишемической болезни сердца

ДАТТ не показана при предшествующем медикаментозном ведении пациентов (т.е. без предшествующего ЧКВ), а также при стабильном течении ИБС и при отсутствии в анамнезе ИМ. Исследование CHARISMA (Клопидогрел у пациентов высокого риска атеротромбоза с целью стабилизации, лечения и предотвращения ишемии), включавшее пациентов

со стабильным сосудистым заболеванием или риском развития атеротромботических событий, продемонстрировало, что комбинация клопидогрела и аспирина не превосходила по эффективности изолированное назначение аспирина в отношении снижения частоты ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин [95].

После выполнения ЧКВ с имплантацией коронарных стентов, назначение ДАТТ является стандартом терапии. В исследовании ISAR (Режимы антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании) [2], а затем других клинических регистрах [96, 97] была установлена оптимальная длительность приема ДАТТ в течение 1 мес. после имплантации голометаллических стентов (ГМС). Возможное продление ДАТТ до 12 мес. и затем на более длительный срок. Данные рекомендации основываются на мнении экспертов по ведению пациентов со СЛП первого поколения, независимо от клинических проявлений.

Не существует специализированных исследований, ориентированных на лечение стабильных паци-

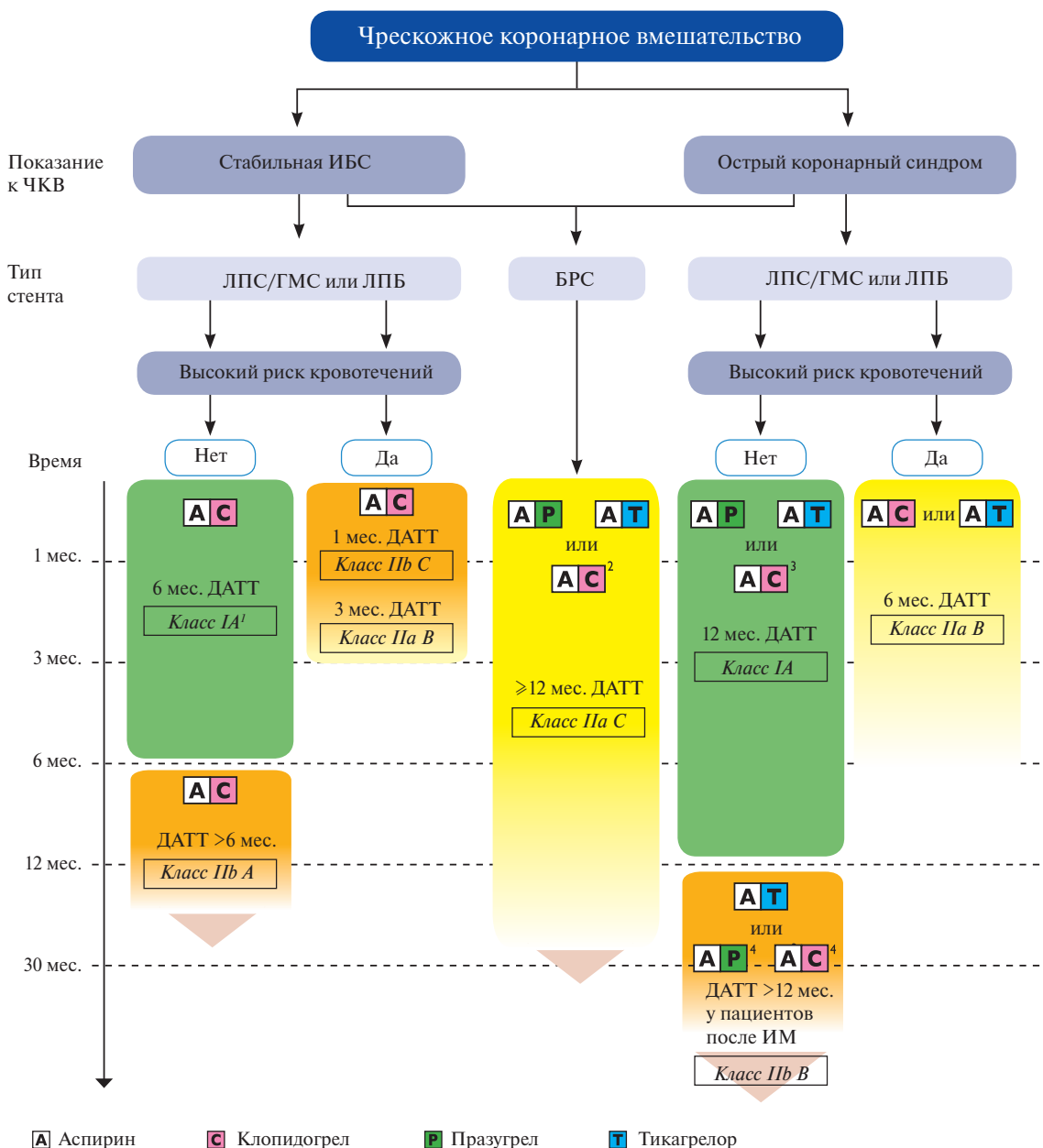


Рис. 4. Алгоритм назначения ДАТТ у пациентов, которым выполнено ЧКВ.

Примечания: Высоким риском кровотечения считается повышенный риск спонтанного кровотечения во время ДАТТ (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25).

Цветовое кодирование относится к классам рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I, желтый — Класс IIа, оранжевый — Класс IIб).

Схемы терапии, представленные в одной строке, указаны в алфавитном порядке и не отражают преимущества какой-либо из рекомендаций (если не указано иное).

¹ — после ЧКВ с использованием баллона с лекарственным покрытием следует рассмотреть ДАТТ сроком на 6 месяцев (Класс IIа В).

² — для пациентов со стабильной ИБС либо с ОКС (если невозможно назначение прасугрела или тикагрелора).

³ — если невозможно назначение прасугрела или тикагрелора.

⁴ — если невозможно назначение тикагрелора.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ЛПС — стент с лекарственным покрытием, ГМС — голометаллический стент, БРС — биорезорбируемые стенты, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЛПБ — баллон с лекарственным покрытием, стабильная ИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца.

ентов с ИБС, которым проводится ЧКВ и назначается ДАТТ различной длительности. Следовательно, рекомендации относительно стабильных пациентов с ИБС, подвергающихся ЧКВ, разрабатываются

на основании анализа подгрупп из соответствующих РКИ (рис. 4) [98, 99].

Несмотря на то, что не существует РКИ, изучающих использование тикагрелора или прасугрела вме-

сто клопидогрела при проведении ЧКВ на фоне стабильной ИБС, этот вариант лечения может быть рассмотрен у отдельных пациентов при недостаточной клинической эффективности клопидогрела или потенциально более высоком риске ишемических событий, чем повторных кровотечений.

Длительность ДАТТ: три, шесть или по меньшей мере двенадцать месяцев. В исследовании EXCELLENT (Сравнение эффективности стентов Xience/Promus и Cypher по снижению частоты развития осложнений, связанных с нарушением проходимости стентированной коронарной артерии) сравнивались стратегии различной продолжительности терапии: 6 мес. (аспирин + клопидогрел) и 1 год ДАТТ после имплантации СЛП [100]. Рандомизировано 1443 пациента, у которых оценивалась частота достижения комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистая смерть, ИМ или реваскуляризация целевого сосуда, связанного с ишемией. Данный показатель после 12 мес. наблюдения составил 4,8% в группе 6-месячной ДАТТ и 4,3% в группе 12-месячной ДАТТ ($P=0,001$ для не меньшей эффективности). Наблюдался более низкий риск кровотечения при короткой продолжительности ДАТТ (ОР 0,50, 95% ДИ 0,09-2,73). Не различалась частота достижения первичной конечной точки с учетом клинических проявлений (стабильная ИБС, $n=699$ пациентов против ОКС, $n=744$ пациента). Исследование PRODIGY (Продление двойной дезагрегантной терапии у пациентов после оценки стент-индуцированной гиперплазии интимы) включало 2013 пациентов [101], получавших ДАТТ в течение периода от 6 до 24 мес. (аспирин + клопидогрел) и подвергавшихся имплантации коронарных стентов четырех типов (ГМС и три вида СЛП). Частота достижения комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, инсульт или другие цереброваскулярные события) в течение 2 лет составила 10,1% при 24 месячной длительности ДАТТ, в то время как при 6 месячной ДАТТ показатель составил 10,0% ($P=0,91$). Наблюдалась низкая частота кровотечений на фоне короткой схемы ДАТТ (классификация BARC — 1,9% против 3,4%, ОР 0,56, 95% ДИ 0,32-0,98, $P=0,037$; классификации TIMI — 0,6% против 1,6%; ОР 0,38, 95% ДИ 0,15-0,97, $P=0,041$). Через 12 мес. наблюдения риск крупных кровотечений по классификации TIMI составлял 0,5% в группе короткой схемы ДАТТ против 0,9% при длительном назначении (ОР 0,56, 95% ДИ 1,19-1,66). В этом исследовании в общей сложности включено 1465 (74,3%) пациентов с ОКС, тогда как 505 человек (25,7%) имели стабильную ИБС [99]. При этом частота достижения комбинированной первичной конечной точки эффективности не отличалась. Выявлена пограничная корреляция между клиническими проявлениями и частотой кровотечения (значения P для взаимодействия = 0,056 для кровотечений

по шкале BARC — 2, 3 или 5, $P=0,091$ для кровотечений по шкале BARC — 3 или 5), что проявлялось более высоким риском кровотечений при 24-месячной ДАТТ по сравнению с 6-месячным назначением у пациентов со стабильной ИБС, однако при ОКС данная зависимость не наблюдалась [99]. Анализ частоты общих нежелательных событий (смерть, ИМ, цереброваскулярные события или кровотечения 2, 3 или 5 баллов по шкале BARC) продемонстрировал потенциальное нежелательное действие длительной ДАТТ в пациентов со стабильной ИБС (13,3% против 5,6% при 24-месячном и 6-месячном назначении ДАТТ, соответственно, ОР 2,5, 95% ДИ 1,35-4,69, $P=0,004$, NNT для вреда равен 13) и отсутствие пользы данной стратегии в группе пациентов, перенесших ОКС (16,1% против 14,1%, ОР 1,15, 95% ДИ 0,88-1,50, $P=0,29$), с выявлением положительной количественной корреляции (значение $P=0,024$) [99]. Пациенты с высоким количеством баллов по шкале CRUSADE (Может ли быстрая стратификация риска у пациентов с нестабильной стенокардией снизить частоту неблагоприятных исходов на основании рекомендаций ACC/АНА), получавшие курс ДАТТ в течение 24 мес., демонстрировали трехкратное увеличение частоты крупных кровотечений и пятикратное увеличение потребности в переливании компонентов крови по сравнению с 6 месячным курсом ДАТТ, без явных доказательств преимущества данной схемы терапии [13].

В 2014г были дополнительно опубликованы три рандомизированных исследования, в которых сравнивались стратегии назначения ДАТТ в течение 6 мес. по сравнению с 12 и 24 месячными режимами терапии (аспирин + клопидогрел): ITALIC (Стенты с лекарственным покрытием после прекращения приема клопидогрела) [102], SECURITY (Сравнение эффектов применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии в течение 6 и 12 мес. после имплантации стента с лекарственным покрытием второго поколения) [103] и ISAR-SAFE (Режимы антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании: безопасность и эффективность 6-месячной двойной дезагрегантной терапии при имплантации стента с лекарственным покрытием) [104]. Среди них ISAR-SAFE представляло собой единственное двойное слепое исследование, а также было наиболее крупным, включавшим 4005 рандомизированных пациентов. Были получены доказательства, что 12-месячный курс ДАТТ не имеет преимуществ относительно 6 месячной схемы терапии в плане частоты развития ишемических событий. Аналогично, не было выявлено чистой клинической выгоды в плане снижения частоты достижения комбинированных конечных точек эффективности, включающих смерть, ИМ, тромбоз стента, инсульт и развитие крупных кровотечений по шкале TIMI. Анализ

отдельных когорт пациентов также не выявил различий по частоте ишемических событий и кровотечений среди 2394 лиц со стабильной ИБС на различных режимах терапии, в отличие от 1601 пациентов с ОКС [104]. Похожие результаты были показаны в исследованиях ITALIC и SECURITY. Еще два регистра были посвящены оценке результатов 3-месячного назначения ДАТТ (аспирин + клопидогрел): RESET (Безопасность и эффективность 3-месячной двойной дезагрегантной терапии после имплантации стента Endeavor с лекарственным покрытием Зотаролимус) [105] и OPTIMIZE (Оптимальная продолжительность приёма клопидогрела после имплантации СЛП Зотаролимус в реальной клинической практике) [106]. Первый регистр включал 2117 пациентов, рандомизированных в группы 3-х месячной или 12-месячной продолжительности ДАТТ и не выявил значимого негативного влияния сокращенной схемы ДАТТ на прогноз (комбинированная конечная точка, включая смерть от всех причин, ИМ или тромбоз стента, достигалась в 0,8% случаев против 1,3%, $P=0,48$). Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании OPTIMIZE на примере 3119 рандомизированных пациентов. Уровень крупных нежелательных кардиоваскулярных событий составил 8,3% в группе краткосрочной терапии против 7,4% в группе 12-месячной продолжительности ДАТТ (ОР 1,12, 95% ДИ 0,87-1,45). Полученные результаты явились обоснованием для использования СЛП Зотаролимус в сочетании с последующим 3-х месячным назначением ДАТТ, однако данный вид стентов в настоящее время недоступен на рынке. Неясно, насколько результаты RESET и OPTIMIZE применимы к другим типам СЛП.

Palmerini, et al. опубликовали метаанализ, посвященный оценке эффективности 6-месячного и 12-месячного курсов ДАТТ после имплантации СЛП [107]. Годичный курс терапии не имел преимуществ перед более коротким курсом ДАТТ в отношении выживаемости, частоты тромбозов стента или ИМ, но при этом сопровождался значимым увеличением риска серьезных кровотечений. Аналогичные результаты были получены в других метаанализах [108, 109].

Продление ДАТТ свыше 12 месяцев в сравнении со стандартной годичной длительностью терапии. Опираясь на имеющиеся доказательные данные, оптимальной длительностью ДАТТ считается 12 мес., что принято стандартом терапии. В свою очередь, исследование DAPT посвящено изучению потенциальной пользы от дальнейшего расширения сроков ДАТТ [110]. На примере пациентов, получающих продленную схему ДАТТ, оценивалась частота ишемических событий и кровотечений с акцентом на группы, демонстрирующие отсутствие осложнений при продолжении терапии свыше 12 мес. после имплантации СЛП.

Пациенты были случайным образом распределены на прием тиенопиридинов или плацебо в течение дополнительных 18 мес. Аспирин назначался на протяжении всего периода исследования. Тридцатимесячная длительность ДАТТ по сравнению с 12-месячной схемой снижала вероятность тромбоза стента (0,4% против 1,4%, $P<0,001$) и MACE и цереброваскулярных событий (4,3% против 5,9%, $P<0,001$), включая уменьшение частоты ИМ (2,1% против 4,1%, $P<0,001$), главным образом за счет предотвращения спонтанных ИМ (Раздел 3.2). Преимущество в плане снижения ишемических событий было ассоциировано с повышенным риском кровотечений (умеренные или сильные кровотечения по классификации GUSTO развивались в 2,5% против 1,6% случаев, $P<0,001$), а также увеличением общей смертности с пограничной статистической значимостью (Раздел 3.3).

Всего из 11648 рандомизированных пациентов в исследовании DAPT (9961 случая имплантации СЛП и 1687 случаев имплантации ГМС), ИМ развился у 30,7% [98]. Повышение уровня смертности, наблюдаемое в группе 30-месячной ДАТТ, было обусловлено только смертельными исходами у пациентов без предшествующих ИМ (2,1% при продолжении приема тиенопиридинов против 1,5% в группе плацебо, ОР 1,43, 95% ДИ 1,02-2,00, $P=0,04$), однако различия не достигали статистической значимости ($P=0,13$) [99].

Три независимых метаанализа, в которые вошли 5045 пациентов, набранных в рамках исследования LATE (Поздние тромбозы коронарных стентов) [111] и 1259 пациентов из регистра ARCTIC-Interruption (Сравнение традиционной тактики антитромбоцитарной терапии и стратегии непрерывного мониторинга при имплантации СЛП (метод двойной рандомизации) и оценка тактики отмены терапии по сравнению с пролонгированным приемом препаратов до 1 года после проведения коронарного стентирования) [112], предоставили результаты, соответствующие возможному увеличению смертности при длительной ДАТТ, что соотносится с выводами исследования DAPT. Более поздний метаанализ 11 РКИ, в которых участвовали 33051 пациент с имплантированными коронарными СЛП преимущественно нового поколения, также продемонстрировал незначительное увеличение смертности при продолжительном приеме ДАТТ [113].

Таким образом, если ДАТТ назначается в течение достаточного периода времени после имплантации СЛП при стабильной ИБС, появляется существенное преимущество в отношении вторичной профилактики и уменьшения острого тромбоза стента. Однако это преимущество уравнивается повышенным риском кровотечения и тенденцией к увеличению смертности. Таким образом, систематическое продление ДАТТ до 6 мес. не всегда оправдано, но должно

основываться на индивидуальном профиле риска пациентов (Раздел 3.5).

Влияние типа лекарственного покрытия стента на длительность ДАТТ. Преимущество различных периодов длительности назначения ДАТТ зависит от типа стента. Однако существуют различия между СЛП первого поколения и новыми моделями. В исследовании PRODIGY только пациенты с СЛП, выделяющими паклитаксел, получали преимущество от расширения сроков ДАТТ в плане значительного снижения риска тромбоза стента [114]. Аналогичным образом, в регистре DAPT преимущество продленной ДАТТ было наибольшим у пациентов с СЛП с паклитакселем, и в то же время наименьшим при имплантации СЛП с эверолимус [110, 115]. Также наблюдалась значимая корреляция между типом стента и преимуществом продленной ДАТТ в отношении MACE и цереброваскулярных событий [110]. При наличии покрытия эверолимус число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного нежелательного ишемического события (тромбоза стента) в течение года составляло 157, тогда как NNT для вреда (развитие умеренных или крупных кровотечений) в течение года был равен 56 [115]. В метаанализе Giustino, et al. [109] снижение риска тромбоза стента при расширении сроков ДАТТ нивелировалось с появлением новых лекарственных покрытий, при этом статистически значимые различия также исчезли. Однако подобная взаимосвязь не была характерна для геморрагических осложнений. Аналогичные результаты были получены в двух других метаанализах (Sharma, et al. [116] и Palmerini, et al. [117]).

Биорезорбируемые стенты (БРС) и баллоны с лекарственным покрытием (БЛП). До настоящего времени не проводились специализированные исследования, посвященные оптимальной длительности ДАТТ после имплантации БРС. В крупнейшем рандомизированном клиническом исследовании, сфокусированном на ведении пациентов с БРС на основе полимолочной кислоты, ДАТТ была рекомендована в течение по меньшей мере 12 мес. [118]. Однако метаанализ продемонстрировал двукратное повышение частоты тромбоза БРС в сравнении с обычным лекарственными покрытиями, особенно в первые 30 дней после имплантации [119]. Данный факт позволяет рассматривать назначение более сильных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов у этих пациентов. Кроме того, были высказаны некоторые опасения относительно повышения риска позднего тромбоза стента в сроки более 1 года после имплантации [120, 121], следовательно, более длительная ДАТТ может быть обоснована, по крайней мере, у пациентов с низким риском кровотечений. До настоящего времени не проводилось крупных клинических испытаний в отношении биоразлагаемых материалов на основе магния.

На данном этапе отсутствуют направленные клинические исследования в отношении оптимальной длительности ДАТТ после проведения ангиопластики с применением БЛП. У пациентов, пролеченных по поводу рестеноза стентов, крупнейшие рандомизированные исследования, посвященные терапии с использованием БЛП, рекомендуют соблюдать сроки назначения ДАТТ от 3 до 12 мес. [122-124]. Кроме того, некоторые небольшие клинические испытания, а также более крупные реестры, включавшие пациентов со стабильной ИБС, подвергающихся ангиопластике с применением БЛП, определяют оптимальную продолжительность ДАТТ не менее 1 мес. [125].

Традиционная баллонная ангиопластика. На современном этапе отсутствуют данные относительно целесообразности и оптимальной длительности ДАТТ после традиционной изолированной баллонной ангиопластики, которая в настоящее время применяется у небольшого числа пациентов, у которых имплантация стента невозможна (например, малый калибр сосуда или чрезмерная извитость) или нежелательна (например, чтобы избежать назначения ДАТТ у пациентов, готовящихся к АКШ). Решение о применении ДАТТ и ее продолжительности при наличии показаний должны зависеть от клинической ситуации (ишемический риск и вероятность кровотечений) и/или причины непроведения имплантации стента (например, запланированной открытой хирургической операции).

Рекомендации по приему ДАТТ и выбору типа стента у пациентов со стабильной ИБС и последующим ЧКВ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов со стабильной ИБС после проведения коронарного стентирования обычно рекомендована ДАТТ, состоящая из клопидогрела в дополнение к аспирину, в течение 6 мес., независимо от типа стента [100, 101, 104, 126-130].	I	A
Независимо от предполагаемой длительности ДАТТ, использование СЛП ^c является предпочтительным [129-132].	I	A
У пациентов со стабильной ИБС, имеющих высокий риск кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25), следует рассмотреть сокращение длительности ДАТТ до 3 мес. ^d [105, 106].	IIa	B
У пациентов со стабильной ИБС после проведения ангиопластики с применением баллона с лекарственным покрытием следует рассмотреть назначение ДАТТ в течение 6 мес. [122, 124, 133].	IIa	B
У пациентов со стабильной ИБС после имплантации биорезорбируемых сосудистых стентов следует рассмотреть назначение ДАТТ в течение как минимум 12 мес.	IIa	C
У пациентов со стабильной ИБС, имеющих высокий риск тромбозомболических осложнений и низкий риск геморрагических событий на фоне ДАТТ, можно рассмотреть продолжение ДАТТ с клопидогрелом в течение >6 мес. и ≤30 мес., при условии хорошей переносимости терапии и отсутствии кровотечений [26, 107-109].	IIb	A

У пациентов со стабильной ИБС, в случае наличия сомнений в безопасности ДАТТ в течение 3 мес., можно рассмотреть сокращение сроков терапии до 1 мес.^е

IIb	C
-----	---

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — эти рекомендации касаются стентов, использование которых основано на результатах крупномасштабных рандомизированных исследований с клинической оценкой конечных точек, что несомненно имеет высокий стандарт качества CE (см. Byrne, et al.), полный текст на www.escardio.org/guidelines, ^д — данные рекомендации основаны на результатах двух исследований по применению СЛП Зотаролимус в сочетании с приемом ДАТТ в течение 3 мес., ^е — применение ДАТТ в течение 1 мес. после имплантации СЛП Зотаролимус (стенты Endeavour Sprint или Biofreedom) снижает риск повторного вмешательства, инфаркта миокарда и в ряде случаев уменьшает вероятность тромбоза стента по сравнению с ГМС при аналогичной длительности ДАТТ. Неясно, справедливо ли данное наблюдение по отношению к другим современным типам СЛП.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ГМС — стент без лекарственного покрытия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СЛП — стент с лекарственным покрытием, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения ДАТТ.

4.2. Двойная антитромбоцитарная терапия после чрескожного коронарного вмешательства на фоне острого коронарного синдрома

ДАТТ с применением новых ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ в течение 1 года после перенесенного ЧКВ при ОКС. Доказательства, подтверждающие эффективность комбинации аспирина и клопидогрела у пациентов с ОКС, были описаны в предыдущих рекомендациях по диагностике и лечению ОКСбпСТ, а данные, подтверждающие превосходство тикагрелора и прасугрела над клопидогрелем, обсуждаются в Разделе 3.6. настоящих рекомендаций.

Хотя и прасугрел, и тикагрелор значительно увеличивают риск больших, несвязанных с АКШ кровотечений по шкале TIMI, соотношение риска и пользы было благоприятным при необходимом количестве пролеченных пациентов для предотвращения одного нежелательного геморрагического события, равном 46 и 53, соответственно, где NNT для вреда составил 167 для обоих препаратов. На основании полученных данных была определена оптимальная длительность ДАТТ в течение года, предпочтительно с назначением прасугрела или тикагрелора для пациентов, перенесших ЧКВ при ОКС, при отсутствии противопоказаний (рис. 4).

Доказательства эффективности вторичной профилактики путем усиления антиагрегантной терапии. У пациентов с ОКС кардиоваскулярный риск остается существенно выше в течение первого года, даже если была проведена успешная реваскуляризация. В этой ситуации усиленная антиагрегантная терапия к дополнению к аспирину, показала высокую терапевтическую эффективность в плане предотвращения повторных ишемических событий. Однако соотношение риска и пользы представляется менее благоприятным, чем у тех пациентов, которые

наблюдаются в исследованиях, оценивающих продолжительность ДАТТ ≤1 года. Соответствующая информация была получена на примере подгрупп пациентов, перенесших ИМ, включенных в исследование CHARISMA [135] (n=3846) и DAPT [98] (n=3576), в которых, в основном, сравнивался клопидогрел с плацебо в дополнение к аспирину; а также на основании данных пациентов, которым была выполнена коронарная ангиография в рамках исследования TRILOGY [136], которое сравнивало прасугрел с клопидогрелем, и на примере пациентов, перенесших ИМ в исследовании TRA 2°P-TIMI 50 (Вторичная профилактика ишемических событий на фоне прием антагонистов рецептора к тромбину) [137] (n=17779), которое сравнивало ворапаксар с плацебо. Взятые отдельно, результаты этих исследований трудно интерпретировать, потому что они основаны на анализе подгрупп. Более того, CHARISMA и TRILOGY не выявили различий в прогнозе пациентов, а главные результаты TRA 2°P-TIMI 50 показали неблагоприятное соотношение риска и пользы. Поэтому возникла необходимость в проведении специализированного исследования на фоне длительной ДАТТ для осуществления вторичной профилактики у пациентов после перенесенного ОКС. Исследование PEGASUS позволило заполнить имеющиеся пробелы в доказательной базе [29].

ДАТТ с применением тикагрелора с целью вторичной профилактики после перенесенного ИМ. В исследовании PEGASUS было включено 21162 пациентов, перенесших спонтанный ИМ в течение 1-3 лет до включения в исследование, в возрасте 50 лет и старше и имеющие, по меньшей мере, один дополнительный фактор высокого риска: возраст 65 лет и старше, СД, вторичный спонтанный ИМ, многососудистое поражение коронарных артерий или хроническая почечная дисфункция [29]. Пациенты были рандомизированы на группы, получающие тикагрелор в дозе 90 мг дважды в день, тикагрелор в дозе 60 мг дважды в день или плацебо. Все пациенты принимали низкую дозу аспирина. Из всех пациентов, наблюдавшихся в исследовании PEGASUS, 53% были включены после перенесенного ИМпСТ, а 83% пациентам в анамнезе было выполнено ЧКВ. Первичная конечная точка эффективности включала сердечно-сосудистую смерть, ИМ или развитие инсульта через 3 года и наступление конечных точек было отмечено у 7,85% в группе, принимающих тикагрелор 90мг, у 7,77% — в группе пациентов, принимающих 60 мг тикагрелора и 9,04% — в группе плацебо (P=0,008 и P=0,004 для большей и меньшей дозы тикагрелора соответственно, в сравнении с плацебо) [29]. Наблюдалось последовательное уменьшение частоты всех составляющих первичной конечной точки при сравнении

тикагрелора с плацебо, которое достигало статистической значимости для развития ИМ при приеме обеих доз тикагрелора, а для инсульта — при приеме низкой дозы. Также была выявлена тенденция по снижению сердечно-сосудистой смертности. Из-за незначительного численного увеличения некардиальных причин смерти в двух группах тикагрелора, различий по частоте развития смерти от всех причин не было. Первичная конечная точка безопасности (развитие больших кровотечений по шкале TIMI) наблюдалась более часто при приеме тикагрелора (2,60% на 90 мг и 2,30% на 60 мг), чем на фоне плацебо (1,06%) ($P < 0,001$ для каждой дозы в сравнении с плацебо). Число пациентов, которых нужно лечить, чтобы избежать одного неблагоприятного исхода составляло 250 человек на дозе тикагрелора 90 мг и 238 на дозе 60 мг, соответствующее число пациентов, подлежащих лечению для того, чтобы возник один неблагоприятный исход, составляло 244 и 322, соответственно, на двух дозах тикагрелора [29].

На дозе 90 мг тикагрелора абсолютная польза с точки зрения эффективности была сопоставима с показателями потенциального вреда в плане достижения первичной конечной точки безопасности, а на дозе 60 мг абсолютная польза лишь незначительно превосходила нежелательные эффекты. Однако, значимость различий в достижении конечных точек эффективности и безопасности для пациента может отличаться, и поэтому трудно противопоставлять их друг другу. Влияние нежелательных исходов (ИМ и кровотечения) на смертность было сопоставимо в предыдущих исследованиях [11, 138]. По данным ретроспективного анализа исследования TRACER (антагонисты рецептора к тромбину для снижения частоты клинических событий при остром коронарном синдроме), кровотечения тяжестью 2 и 3a балла (BARC) были менее значимым прогностическим фактором увеличения риска смерти по сравнению с перенесенным ИМ. Данные факторы имели одинаковое влияние на прогноз, если тяжесть кровотечения составляла 3b балла по шкале BARC, в то время, как при наличии тяжелых кровотечений (3c балла по шкале BARC), риск смерти превосходил таковой после перенесенного ИМ. Более того, в отличие от предыдущих анализов, продемонстрировано влияние ИМ и кровотечений на уровень смертности с аналогичной зависимостью показателей от времени [42]. С учетом этих последовательных результатов во многих независимых исследованиях, заслуживают внимание как показатели эффективности, так и безопасности, как, наиболее вероятно, оказывающие одинаковое влияние на смертность. На этом фоне незначительное соотношение риск-польза во многих исследованиях предостерегает от всеобщего длительного назначения

тикагрелора для осуществления вторичной профилактики после перенесенного ИМ, и требует индивидуального подхода в выборе тактики лечения, основываясь на риске ишемических и геморрагических осложнений.

С этой целью, пациенты, которые продолжали лечение тиенопиридинами без (длительного) прерыва (≤ 30 дней) имели лучшую эффективность при длительном приеме тикагрелора, чем пациенты, которые прерывали лечение тиенопиридинами в течение длительного периода времени [139]. В зависимости от фактического времени прекращения предыдущей терапии тиенопиридинами, ОР (95% ДИ) достижения первичной конечной точки для тикагрелора (обе дозы) в сравнении с плацебо составил 0,73 (0,61–0,87) для тех, кто продолжил лечение в течение 30 дней, 0,86 (0,71–1,04) для тех, кто прервал терапию в промежутке от 30 дней до 1 года, и 1,01 (0,80–1,27) для пациентов, которые приостановили лечение на срок более 1 года (показатель P для тех, кто прервал терапию $< 0,001$) [139]. Не было отмечено существенной связи между временем и влиянием тикагрелора на риск развития кровотечения. Эти результаты говорят о том, что пациенты, которые могут продолжить свое первоначальное лечение тиенопиридинами получают относительно большую пользу от ДАТТ с применением тикагрелора. Тем не менее, даже в этой подгруппе пациентов, абсолютное увеличение риска больших кровотечений по шкале TIMI, связанного с продолженным приемом тикагрелора, было схоже по величине в сравнении с абсолютным уменьшением ишемических событий (т.е. 1,9 разница в процентах как для конечной точки безопасности, так и эффективности) [139].

Пациенты с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК), которые, как известно, имеют больший ишемический риск, также получали максимальную пользу от длительного приема тикагрелора [140]. У этих пациентов абсолютное снижение частоты первичной конечной точки эффективности, достигнутое на тикагрелоре в сравнении с плацебо, было 3,0% на дозе 90 мг и 5,2% на дозе 60 мг, в то время как увеличение риска большого кровотечения по шкале TIMI составило только 0,22% и 0,02%, соответственно. К тому же, тикагрелор был в значительной степени ассоциирован с меньшим количеством событий, связанных с ЗАНК (таких, как острая ишемия конечностей и операции по периферической реваскуляризации).

ДАТТ с применением тиенопиридинов (клопидогрела или прасугрела) для осуществления вторичной профилактики после перенесенного ИМ. В исследование по применению ДАТТ было включено 3567 пациентов, которые первоначально перенесли ИМ [98]. Результаты неспециализированного анализа этих пациентов, изучавшего преимущества и риски рас-

ширенной и стандартной длительности приема ДАТТ, были одинаковыми у пациентов с перенесенным ИМ или без него. Активным препаратом сравнения у одной трети пациентов с перенесенным ИМ был прасугрел, в то время как у остальных пациентов назначался клопидогрел.

У пациентов с перенесенным ИМ длительная ДАТТ по сравнению с монотерапией аспирином значительно снижает развитие тромбоза стента (0,5% против 1,9%; $P < 0,001$). Также отмечалось значительное снижение риска MACE и цереброваскулярных событий при длительной ДАТТ (3,9% против 6,8%; $P < 0,001$). Это включало значительное снижение частоты развития повторного ИМ (2,2% против 5,2%; $P < 0,001$). С другой стороны, умеренные или тяжелые кровотечения по шкале GUSTO встречались значительно чаще при длительной ДАТТ (1,9% против 0,8%, $P = 0,005$). Вопреки результатам основного исследования, смертность от всех причин была одинакова в группе длительной ДАТТ по сравнению с группой плацебо (1,4% против 1,6%; $P = 0,61$), несмотря на получение небудительных показателей корреляции.

Недавно опубликованы метаанализы о влиянии длительной ДАТТ у пациентов с перенесенным ИМ, включающие регистр PEGASUS, а также подгруппы пациентов, перенесших ИМ, в рамках исследований с тиенопиридинами (CHARISMA, PRODIGY), с клопидогрелем (DESLATE), а также ARCTIC-Interruption и ДАТТ с клопидогрелем или прасугрелом [141]. Длительная ДАТТ снижает риск развития MACE и цереброваскулярных событий в сравнении с аспирином (6,4% против 7,5%; $P = 0,001$). Отмечалось последовательное значительное снижение каждого компонента первичной конечной точки (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74-0,98 развития сердечно-сосудистой смерти; ОР 0,70, 95% ДИ 0,55-0,88 развития ИМ; ОР 0,81, 95% ДИ 0,68-0,97 развития инсульта инсульта). Эта польза была достигнута за счет значительного увеличения риска развития большого кровотечения (1,85% против 1,09%; $P = 0,004$). Несмотря на то, что снижение кардиоваскулярной смертности, ассоциированное с длительной ДАТТ, было значительным, абсолютный риск снижался незначительно (0,3%). Кроме того, не было достигнуто никаких различий в смертности от всех причин (4,0% в группе длительной ДАТТ и 4,2% в группе монотерапии аспирином). Не было выявлено существенной разницы в связи с гетерогенностью групп, включенных в исследования, при оценке конечных точек. Можно предположить последовательный “класс эффект” среди трех ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ (клопидогрел, тикагрелор или прасугрел). Однако, следует проявлять осторожность при интерпретации этого вывода, принимая во внимание, что только исследование PEGASUS способствовало $\geq 60\%$ суммирова-

нию оценок конечных точек и также, что только исследование PEGASUS было включено в их совокупность (и как таковое единственное правильно проведенное исследование для пациентов после перенесенного ИМ), тогда как ретроспективные подгруппы пациентов, набранные в другие четыре исследования, были объединены в один анализ. Кроме того, когда объединены общие результаты четырех доступных исследований, оценивающих различную продолжительность ДАТТ (период более 1 года против 12-месячной терапии). Расширение сроков лечения тикагрелором по сравнению с аналогичной стратегией с тиенопиридинами оказало более благоприятное влияние на снижение смертности от всех причин за счет, главным образом, тенденции к снижению сердечно-сосудистой смертности, в то время как эффекта уменьшения некардиальных причин смерти не наблюдалось [142]. Наконец, исследование PEGASUS было единственным, которое позволило оценить исход у пациентов, преждевременно прекративших ДАТТ и случайным образом возобновивших терапию. Это, по-видимому, приводило к относительно более низким показателям конечной эффективности по сравнению с другими исследованиями, где лечение тиенопиридинами продолжалось непрерывно, либо прекращалось без последующего возобновления.

Поэтому является разумным отдавать предпочтение назначению тикагрелора в дозе 60 мг два раза в день, как препарату выбора при продлении ДАТТ более 12 мес. у стабильных пациентов после перенесенного ИМ при низком риске кровотечений, и зарезервировать использование клопидогрела или прасугрела (наименее изученный препарат в этой ситуации) в качестве альтернативного выбора, при условии, что терапия тикагрелором плохо переносится или практически невозможна.

Сокращение длительности ДАТТ у пациентов с высоким риском кровотечения. Отсутствуют специализированные РКИ, оценивающие оптимальную длительность ДАТТ у пациентов с высоким риском кровотечений. Более того, многие, если не все, доступные исследования по ДАТТ формально исключали таких пациентов. Исследования ZEUS (Имплантация расширяющихся стентов Endeavor с покрытием Зотаролимус у пациентов с неопределенными показаниями к установке стентов с лекарственным покрытием) и LEADERS-FREE (Перспективное рандомизированное сравнение стента BioFreedom с лекарственным покрытием Биолимус А9 и стента без покрытия GAZELLE у пациентов с высоким риском кровотечений) включали популяцию пациентов высокого риска кровотечений с последующей рандомизацией их в группы имплантации ГМС или СЛП в соответствии с утвержденным протоколом по длительности ДАТТ на период

1 мес. [129, 130]. Оба исследования, как обсуждалось в Разделе 2.4, доказали превосходство технологии использования СЛП по сравнению с ГМС, несмотря на одинаковый короткий период приема ДАТТ. Достижение баланса между профилактикой кровотечений и защитой от ишемических событий путем продления ДАТТ на срок более 1 мес. в этой подгруппе пациентов остается не до конца изученным.

Как обсуждалось в Разделе 4.1, два исследования сравнивались по длительности ДАТТ после имплантации СЛП (срок — 3 мес. против 12 мес.). Пациенты не отбирались для исследования специально, исходя из критериев высокого риска кровотечения, а были включены случайным образом. Также в обоих исследованиях участвовало только небольшое количество пациентов с острым ИМ (14,3 и 5,4% в исследованиях RESET и OPTIMIZE, соответственно) [105, 106].

После перенесенного ОКС высокий процент риска развития кровотечений создает еще большие проблемы в отношении выбора длительности ДАТТ. Риски укорочения длительности ДАТТ сроком менее 1 года оценивались в метаанализе данных отдельных пациентов [143]. Этот метаанализ состоит из шести исследований, сравнивающих схемы трех- или шестимесячной ДАТТ с 12-месячной ДАТТ и включающих 11473 пациентов, 4758 из которых имели ОКС. У пациентов с перенесенным ОКС укорочение длительности ДАТТ на период ≤ 6 мес. было ассоциировано с предположительным увеличением риска развития ИМ или определенного/вероятного тромбоза стента от 1,7% до 2,4% в сравнении с длительностью ДАТТ в течение 1 года. Хотя это увеличение не достигало статистической значимости (ОР 1,48, 95% ДИ 0,98-2,22; $P=0,059$), следует иметь в виду, что сила этого анализа была ограничена, так как количество пациентов с ОКС включало примерно одну треть или одну четвертую от популяции TRITON или PLATO, которые установили превосходство усиленной антитромботической терапии в течение 1 года над стандартной ДАТТ с клопидогрелем. Несмотря на это ограничение, вероятно, справедливо заключить, что ишемический риск при сокращении ДАТТ до 6 мес. после ЧКВ при ОКС является низким, хотя и снижается незначительно. Также подтверждается, что не было значимых различий в отношении сердечно-сосудистой смертности или смерти от всех причин (ОР 0,75, 95% ДИ 0,45-1,27 и ОР 0,85, 95% ДИ 0,58-1,26, соответственно). Только когда период ДАТТ был снижен до 3 мес., существенно увеличился риск ИМ и определенного/вероятного тромбоза стента (ОР 2,08, 95% ДИ 1,10-3,93). В заключение следует отметить, что имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о возможности прекращения терапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ через 6 мес. при высоком риске кровотечения.

Длительность ДАТТ у пациентов с ОКС и последующим ЧКВ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с ОКС, которым выполнена имплантация коронарных стентов, назначение ДАТТ с применением ингибиторов P2Y ₁₂ в дополнение к аспирину рекомендовано в течение 12 мес., за исключением случаев высокого риска кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25) [20, 23, 40].	I	A
У пациентов с ОКС, которым выполнена имплантация коронарных стентов, следует рассмотреть прекращение ДАТТ через 6 мес. в случае высокого риска кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25) [13, 18, 143].	IIa	B
У пациентов с ОКС после имплантации биорезорбируемых сосудистых стентов, следует рассмотреть назначение ДАТТ в течение как минимум 12 мес.	IIa	C
У пациентов с ОКС можно рассмотреть продолжение ДАТТ с клопидогрелем в течение более 12 мес., при условии хорошей переносимости терапии и отсутствии кровотечений [26, 139].	IIb	A
У пациентов с ИМ и высоким ишемическим риском ^c может быть предпочтительно использование тикагрелора в дозе 60 мг дважды в день в дополнение к аспирину в течение более 12 мес. (по сравнению с назначением клопидогрела или прасугрела), при условии хорошей переносимости терапии и отсутствии кровотечений [29, 115, 142].	IIb	B

Примечания: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — высокий ишемический риск определяется как возраст ≥ 50 лет в сочетании с одним из следующих дополнительных факторов: возраст 65 лет и старше, сахарный диабет, требующий назначения терапии, второй спонтанный инфаркт миокарда в анамнезе, многососудистое поражение коронарных артерий или хроническая почечная дисфункция (расчетный клиренс креатинина < 60 мл в мин).

Эти рекомендации касаются стентов, использование которых основано на результатах крупномасштабных рандомизированных исследований с клинической оценкой конечных точек, что, несомненно, имеет высокий стандарт качества CE (см. Byrne, et al. [134]), полный текст на www.escardio.org/guidelines.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения ДАТТ.

4.3. Нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения

Учитывая недостаточное количество данных касательно соотношения риска/пользы назначения длительной ДАТТ более 1 года после имплантации СЛП, в настоящее время имеется высокая потребность в разработке новых инструментов оценки индивидуального риска с целью определения идеальных кандидатов для длительной или даже неопределенной продолжительности ДАТТ. Разработка шкалы DAPT [15] наряду с проведением анализа подгрупп исследования PEGASUS [139, 140, 144, 145] явились важным

шагом в данном направлении, но необходимо подтверждение проспективных данных на современных когортах пациентов с имплантированными СЛП нового поколения.

Остается открытым вопрос оптимального уровня ингибирования тромбоцитов на разных стадиях ИБС. Самый высокий риск ишемических осложнений возникает сразу после выполнения ЧКВ, в дальнейшем он постепенно снижается. Это характерно и для пациентов, перенесших ОКС, хотя для них риск остается выше, чем для пациентов, у которых в течение многих лет не развивалось острого состояния. Таким образом, интуитивно мы понимаем, что при хроническом течении заболевания, уровень ингибирования тромбоцитов может быть менее жестким по сравнению с острым состоянием. До недавнего времени существовали только ограниченные данные, рассматривающие вопрос продолжительности терапии от периоперационного периода до 1 года. В настоящее время закончен набор в два исследования, посвященных оценке стратегии ступенчатого снижения терапии: TROPICAL-ACS (Эффективность длительной дезагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом) (NCT01959451) с переходом от приема прасугрела к клопидогрелу после периоперационного периода при остром ИМ и GLOBAL-LEADERS (NCT01813435) [146], с переходом от ДАТТ к монотерапии тикагрелором по истечению первого месяца после выполнения ЧКВ у пациентов, которым был имплантирован СЛП.

Еще одной областью с недостаточной доказательной базой является выявление предполагаемых рисков и пользы от сокращения приема ДАТТ сроком до 3 мес. и менее. Существует только два рандомизированных исследования, которые, в общей сложности, включали 5236 пациентов [105, 106]. Оба исследования использовали стенты первого поколения, выделяющие Zotarолimus, которые в результате своей ограниченной эффективности в подавлении образования неоинтимы, в значительной степени были заменены стентами нового поколения. Таким образом, в большинстве случаев при решении вопроса о сокращении длительности приема ДАТТ на срок <6 мес. у пациентов с высоким риском кровотечения, следует полагаться на косвенные данные, свидетельствующие о сопоставимой безопасности различных типов стентов.

Как изложено в Разделе 4.1, нет специальных исследований по оптимальной длительности приема ДАТТ после применения БЛП или после имплантации БРС (рассасывающихся). Также неясно, насколько рано после применения саморассасывающегося стента, пациенты могут получить возможно большую пользу от более сильного ингибирования рецепторов P2Y₁₂, при использовании прасугрела или тикагрелора в сравнении с текущей практикой применения клопидогрела.

5. Двойная антитромбоцитарная терапия при кардиохирургических вмешательствах

5.1. Двойная антитромбоцитарная терапия после выполнения коронарного шунтирования на фоне стабильной ишемической болезни сердца

ДАТТ у пациентов с ОКС значительно снижает риск тромботических осложнений, но увеличивает риск как спонтанных, так и хирургических геморрагических осложнений [20, 23, 40]. Риски кровотечения еще больше увеличиваются, если вместо клопидогрела используются тикагрелор или прасугрел, но при этом снижается вероятность ишемических осложнений [20, 23]. В отличие от пациентов с ОКС, в настоящее время отсутствуют доказательства преимущества в выживании или в снижении тромбоэмболических осложнений при приеме ДАТТ у пациентов со стабильной ИБС, которым было выполнено АКШ. Однако, существуют ограниченные данные, которые предполагают, что прием ДАТТ у пациентов со стабильной ИБС уменьшает риск развития окклюзии трансплантированной вены (но не артерии).

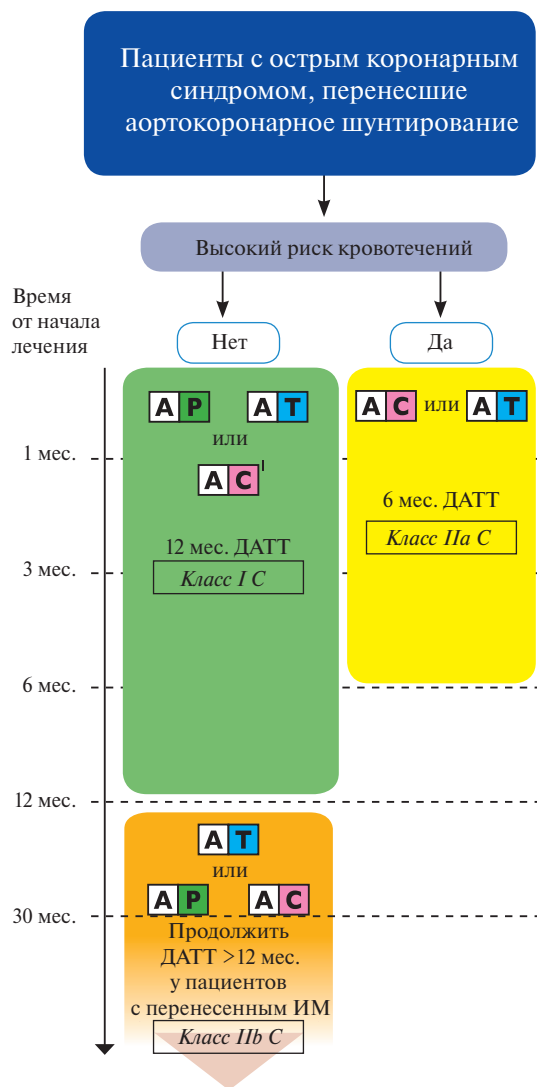
5.2. Двойная антитромбоцитарная терапия после выполнения коронарного шунтирования на фоне острого коронарного синдрома

Предпосылки. Доказано, что прием ДАТТ в сравнении с монотерапией аспирином, сопровождается снижением ишемического риска у пациентов с ОКС (рис. 5). Однако имеются ограниченные данные о пациентах, перенесших АКШ, поскольку специальных исследований не проводилось. В исследовании CURE (Клопидогрел для профилактики рецидивов нестабильной стенокардии) исходы в субпопуляции пациентов с АКШ соответствовали общим результатам исследования [147]. Дальнейшее обоснование данного подхода было отражено в двух метаанализах [148, 149]. В подгруппах пациентов с АКШ исследований TRITON-TIMI 38 и PLATO, где, соответственно, были протестированы прасугрел и тикагрелор против клопидогрела в комбинации с АСК, оба новых ингибитора рецепторов P2Y₁₂ показали большую эффективность, чем клопидогрел в профилактике фатальных исходов при более высоком риске кровотечения в первом исследовании, но не последнем [150, 151].

Продолжение приема ДАТТ до выполнения АКШ увеличивает риск обильного периоперационного кровотечения, трансфузий, а также сопровождается необходимостью проведения повторных лабораторных тестов для выявления кровотечений, как показано во многих РКИ [147, 150, 151], обсервационных исследованиях [152, 153] и метаанализах [154, 155]. Поэтому следует воздержаться от приема ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ в случаях, когда это возможно перед плановой операцией АКШ [156, 157]. В качестве альтернативы может быть рассмотрена отсрочка

проведения плановых операций до завершения периода лечения ДАТТ. В экстренных случаях, наиболее часто это пациенты с ОКС, риск тромботических исходов (тромбоз стента или ИМ) во время ожидания прекращения действия ингибиторов рецепторов P2Y₁₂, должен быть сопоставлен с риском периоперационных геморрагических осложнений. У пациентов с очень высоким риском, например, у тех, которым недавно имплантировали СЛП, может быть рассмотрена временная терапия кангрелором или блокаторами гликопротеина IIb/IIIa [156, 157].

Ингибиторы рецепторов P2Y₁₂. Оптимальный безопасный интервал для прекращения приема ДАТТ отличается для каждого ингибитора рецепторов P2Y₁₂ в связи с неодинаковыми фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами и различной скоростью ингибирования тромбоцитов [158]. Для клопидогрела, в подгруппе пациентов с АКШ в исследовании CURE было показано, что прекращение лечения за 5 дней и ранее до проведения АКШ не увеличивало риск геморрагических осложнений [147]. Для прасугрела рекомендован более длительный временной интервал (7 дней) из-за более длительного времени выведения в сравнении с клопидогрелом [158] и высокой частоты геморрагических осложнений, связанных с АКШ, продемонстрированных в подгруппе пациентов с АКШ в исследовании TRITON-TIMI 38 [151]. Пациентам, получавшим до операции тикагрелор, первоначально рекомендовалась отмена препарата за пять дней до проведения АКШ. Эта рекомендация основывалась на исследованиях фармакокинетики и клинических данных пациентов со стабильной ИБС [159]. Однако недавние результаты больших наблюдательных исследований, включающих пациентов с перенесенным АКШ, ставят данную тактику под сомнение [152, 153, 160]. В шведском общенациональном регистре, АКШ-ассоциированные геморрагические осложнения у пациентов, леченных тикагрелором или клопидогрелом были тщательно изучены в отношении сроков прекращения приема ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ [152]. Если прием любого из препаратов был прекращен согласно инструкции (>120 часов до операции), то не возникало существенной разницы в частоте развития больших геморрагических осложнений между пациентами, леченными тикагрелором и клопидогрелом (9% против 12%; нескорректированное отношение шансов (ОШ) 0,72, 95% ДИ 0,51-1,02; P=0,065). В группе тикагрелора не было существенной разницы по развитию больших геморрагических осложнений между теми, кто прекратил прием за 72-120 часов и >120 часов до операции (ОШ 0,93, 95% ДИ 0,53-1,64; P=0,80), в то время как прекращение приема препарата за 0-72 часа до операции ассоциировалось с очень высоким риском развития больших кровотечений в сравнении как с теми, кто пре-



А Аспирин С Клопидогрел П Прасугрел Т Тикагрелор

Рис. 5. Алгоритм назначения ДАТТ у пациентов с ОКС, перенесших АКШ.
Примечания: высоким риском кровотечения считается повышенный риск спонтанного кровотечения во время ДАТТ (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25). Цветовое кодирование относится к классам рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I, желтый — Класс IIa, оранжевый — Класс IIb). Схемы терапии, представленные в одной строке, указаны в алфавитном порядке и не отражают преимуществ какой-либо из рекомендаций (если не указано иное).
¹ — если невозможно назначение прасугрела или тикагрелора.
Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром.

кратил прием за 72-120 часов (ОШ 5,17, 95% ДИ 2,89-9,27; P<0,0001), так и с теми, кто прекратил прием ранее, чем за 120 часов (ОШ 4,81, 95% ДИ 3,34-6,95; P<0,0001). В противоположность этому, пациенты, принимающие клопидогрел, имели больше случаев крупных геморрагических осложнений, когда прекращали прием препарата за 72-120 часов в срав-

нении с теми, кто прекращал прием ранее, чем за 120 часов до операции (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,04-2,79; $P=0,033$). Аналогично, в группе клопидогрела, прерывание терапии за 0-72 часов до операции было ассоциировано с увеличением случаев больших кровотечений в сравнении с теми, кто прекратил прием препарата за 72-120 часов (ОШ 1,67, 95% ДИ 1,02-2,73; $P=0,042$) и ранее чем за 120 часов (ОШ 2,85, 95% ДИ 1,98-4,10; $P<0,0001$) (веб-рисунок 2, см. веб-приложение) [152]. Согласно данным исследования PLATO, пациентам, принимающим тикагрелор, рекомендовано прервать лечение за 24-72 часа, что согласуется с рекомендациями, согласно которым терапию следует прекращать за 3 суток. По результатам регистра Dutch, включающего 705 пациентов, которым было выполнено изолированное АКШ, прекращение приема тикагрелора ранее, чем за 72 часа, а клопидогрела ранее, чем за 120 часов до операции, не было ассоциировано с повышенным риском развития геморрагических осложнений [153].

Дальнейшие доказательства получены из проспективного, мультицентрового клинического исследования, выполненного на базе 15 крупных европейских центров, в котором говорится о том, что прекращение приема тикагрелора ранее, чем за 2 дня до операции не было ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений [160].

Маловероятно, что оптимальный интервал отмены любого из ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ будет когда-либо обоснован в РКИ. Как указано выше, настоящие Рекомендации предусматривают назначение ДАТТ всем пациентам с ОКС, независимо от стратегии реваскуляризации [34, 161]. Это относится к пациентам, перенесшим АКШ и другие кардиохирургические вмешательства. Кроме того, эффективность ДАТТ или монотерапии антитромбоцитарными препаратами после проведения АКШ сравнивалась в двух метаанализах, основанных на РКИ [148] или комбинации РКИ и наблюдательных исследований [149]. В метаанализе, основанном только на РКИ (которые включали 3717 пациентов с ОКС) [148], не было различий в смертности от всех причин в группах комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелем против монотерапии АСК. Наоборот, смертность от всех причин была значительно ниже в РКИ у пациентов, принимающих комбинированную терапию АСК+тикагрелор или АСК+prasugrel против АСК+клопидогрел (ОР 0,49, 95% ДИ 0,33-0,71; $P=0,0002$). Не было значительных различий в возникновении ИМ, инсультов, комбинированных исходов, или больших кровотечений (ОР 1,31, 95% ДИ 0,81-2,10, $P=0,27$). Метаанализ, основанный на двух РКИ и наблюдательных исследованиях [149], включал только пациентов, принимающих ДАТТ с использованием клопидогрела. В этом анализе

частота госпитализаций и уровень 30-дневной летальности были ниже в группе комбинированной терапии (АСК+клопидогрел) в сравнении с монотерапией АСК (ОР 0,38, 95% ДИ 0,26-0,57; $P<0,001$), в то время как риск развития стенокардии или периоперационного ИМ был сопоставим (ОР 0,60, 95% ДИ 0,31-1,14; $P=0,12$). Не сообщалось о долгосрочной смертности. Пациенты, принимающие АСК в сочетании с клопидогрелем, продемонстрировали тенденцию к повышению частоты больших кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими монотерапию АСК (ОР 1,17, 95% ДИ 1,00-1,37; $P=0,05$). Оба метаанализа характеризуются большой гетерогенностью в отношении включенных исследований, типа исследуемого препарата (клопидогрел/prasugrel/тикагрелор), дизайна исследования, клинического статуса пациентов (ОКС против стабильной ИБС, операции в условиях искусственного кровообращения против операций на работающем сердце), качества и продолжительности наблюдения. Положительный эффект в отношении выживаемости, по-видимому, более выражен у пациентов с ОКС и у пациентов, леченных ингибиторами рецепторов $P2Y_{12}$ второго поколения тикагрелором и prasugrelom. Однако возобновление ДАТТ после проведения АКШ может также немного повысить риск геморрагических осложнений. Таким образом, рекомендуется возобновить прием ДАТТ так скоро как это считается безопасным после выполнения АКШ у пациентов с ОКС, за исключением тех, кто принимает антикоагулянтную терапию. В настоящее время нет доказательной базы в поддержку приема тройной антитромботической терапии после проведения АКШ. Возобновление приема ДАТТ на раннем этапе после АКШ, скорее всего, имеет особое значение для пациентов, которым недавно выполнили стентирование, хотя убедительных доказательств не хватает. Остается неясным оптимальное время возобновления приема ДАТТ, но представляется разумным, что для пациентов без недавно проведенного стентирования оно составляет 24-96 часов после операции. Единственной причиной незамедлительного назначения ДАТТ после операции является высокий риск (~30%) развития фибрилляции предсердий (ФП) во время раннего послеоперационного периода, что потребует назначения ОАК [162].

Ацетилсалициловая кислота. Недавний метаанализ, в котором дооперационное назначение АСК сравнивалось с отсутствием терапии или назначением плацебо у пациентов с АКШ, включал 13 исследований с общим количеством 2399 пациентов [163]. Метаанализ показал, что лечение с применением АСК снижало риск периоперационного ИМ (ОШ 0,56, 95% ДИ 0,33-0,96), но не риск смертности (ОШ 1,16, 95% ДИ 0,42-3,22), в то время как частота развития после-

операционных кровотечений, переливания эритроцитарной массы и повторных хирургических вмешательств увеличивалась на фоне приема АСК. Однако, по мнению авторов, анализируемые исследования характеризовались низким уровнем методологии. В недавнем исследовании ATACAS (Назначение тикагрелора в условиях рентгеноперационной или на этапе скорой помощи при диагностировании ИМ с подъемом сегмента ST с целью восстановления коронарного кровотока) сравнивались группы с назначением АСК (100 мг) в день операции и с применением плацебо у пациентов с АКШ [164]. Исследование не показало значимого эффекта в плане частоты развития периоперационного кровотечения на фоне лечения АСК. С другой стороны, прием АСК не снижал частоту развития тромботических событий. Следует отметить, что исследование напрямую не сравнивало стратегии прекращения терапии против ее продолжения, поскольку включенные пациенты подходили для исследования, если только они не принимали АСК до операции или остановили прием АСК как минимум за 4 дня перед операцией. Таким образом, исследование ATACAS не относится непосредственно к популяции пациентов с ОКС и проведением АКШ и не изменяет текущих рекомендаций, касающихся продолжения терапии АСК на время периоперационного периода.

В исследовании типа “случай-контроль” с участием 8641 пациента, перенесших АКШ и получавших предварительно аспирин, снижалась внутрибольничная летальность при одномерном (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,54–0,97) и многомерном (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,31–0,98) анализе по сравнению с теми, кто не получал АСК [165]. Не было обнаружено существенной разницы в количестве процедур дренирования грудной клетки, переливания компонентов крови или необходимости повторного исследования для выявления кровотечения среди пациентов, которые принимали или не принимали АСК до операции.

Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что продолжение приема АСК до кардиохирургической операции ассоциируется с умеренным повышением риска геморрагических осложнений и значительным снижением риска периоперационного ИМ. Если кровотечение происходит во время операции, показано, что переливание тромбоцитарной массы эффективно нейтрализует действие АСК [166–168]. Этот вывод подтверждает возможность продолжения терапии АСК в течение периоперационного периода, поскольку прямое антитромботическое действие препарата при необходимости и наличии клинических показаний является обратимым. Сохраняющийся повышенный риск геморрагических осложнений на фоне приема АСК и других антитромботических препаратов следует анализировать с учетом потенциального повышения риска тромботиче-

ских осложнений при прекращении приема данных препаратов перед операцией.

Оценка функции тромбоцитов. Помимо неодинаковой скорости ингибирования активности тромбоцитов для различных блокаторов рецепторов P2Y₁₂, существует также большая индивидуальная изменчивость силы и продолжительности анти-тромбоцитарного эффекта [20, 159, 169–171]. Учитывая индивидуальные особенности, использование оценки функции тромбоцитов может быть полезным в плане оптимизации терапии при проведении хирургических процедур. Однако, оценка функции тромбоцитов также может иметь значение для определения степени ингибирования тромбоцитов у пациентов, у которых трудно определить время с момента прекращения приема, например, пациенты в бессознательном или спутанном состоянии, а также пациенты, имеющие плохую приверженность к терапии.

Мониторинг лечения с помощью прикроватных лабораторных тестов был предложен к использованию для управления режимами прерывания и возобновления терапии, но не в качестве постоянного средства мониторинга в произвольных ситуациях [156, 157]. Значение дооперационной АДФ-зависимой агрегационной способности тромбоцитов является предиктором развития АКШ-ассоциированных геморрагических осложнений при лечении клопидогрелем [172–174] и тикагрелором [169] у пациентов с ОКС, и стратегия, основанная на дооперационном тестировании функции тромбоцитов для определения сроков проведения АКШ у пациентов, получавших клопидогрел, привела к сокращению времени предоперационной подготовки на 50% по сравнению с традиционной стратегией [175]. Следует отметить, что различные тесты для определения функции тромбоцитов и их соответствующие референтные значения не взаимозаменяемы [176]. Полученные результаты предполагают, что оценка функции тромбоцитов у пациентов с ОКС, нуждающихся в проведении АКШ, имеет потенциальную ценность для определения сроков выполнения операции у пациентов, получающих лечение ингибиторами рецепторов P2Y₁₂. Однако, отсутствуют рандомизированные исследования с клинически значимыми конечными точками.

ДАТТ при проведении открытых кардиохирургических операций

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Необходим мультидисциплинарный подход (Heart Team) с целью оценки индивидуального риска кровотечения и ишемических событий и определения оптимальных сроков проведения АКШ, а также назначения антитромботической терапии.	I	C

Пациентам, принимающим аспирин и ожидающим выполнения плановой открытой кардиохирургической операции, рекомендовано продолжить прием аспирина ежедневно в низких дозах в периоперационном периоде.	I	C
Пациентам, принимающим ДАТТ после коронарного стентирования, которым предстоит последующее открытое кардиохирургическое вмешательство, рекомендовано по возможности максимально раннее возобновление терапии ингибиторами рецепторов P2Y ₁₂ в послеоперационном периоде в безопасные сроки с продолжением ДАТТ до полного завершения регламентированного периода.	I	C
У пациентов с ОКС (ОКСбпST или ИМпST), получающих ДАТТ и ожидающих выполнения АКШ (без показаний к длительной терапии ОАК), рекомендовано по возможности максимально раннее возобновление терапии ингибиторами рецепторов P2Y ₁₂ в послеоперационном периоде в безопасные сроки с продолжением ДАТТ до 12 мес.	I	C
Пациентам, принимающим ингибиторы рецепторов P2Y ₁₂ и ожидающим выполнения плановой открытой кардиохирургической операции, рекомендовано отменить препараты заранее: тикагрелор не менее чем за 3 дня, клопидогрел не менее чем через 5 дней, и прасугрел не менее чем за 7 дней до планируемого оперативного вмешательства [152, 153, 160].	Ila	B
При проведении АКШ пациентам с перенесенным ИМ в случае высокого риска тяжелых геморрагических осложнений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25) следует ограничить терапию ингибиторами рецепторов P2Y ₁₂ до 6 мес.	Ila	C
Оценка функции тромбоцитов может быть рекомендована с целью обоснования временных сроков проведения открытого кардиохирургического вмешательства у пациентов с недавним назначением ингибиторов рецепторов P2Y ₁₂ [169, 172-174].	Ilb	B
У пациентов с перенесенным ИМ, предположительно имеющих высокий ишемический риск, при проведении АКШ может быть рекомендовано продолжение ДАТТ на период от 12 до 36 мес., при условии хорошей переносимости лечения и отсутствии геморрагических осложнений на фоне ДАТТ.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОАК — оральные антикоагулянты, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения ДАТТ.

5.3. Двойная антитромбоцитарная терапия с целью предупреждения окклюзии шунтов

Два метаанализа сравнивали проходимость шунтов у пациентов после перенесенной операции АКШ, принимающих только АСК или комбинацию

АСК+клопидогрел [149, 177]. Исследования включали в метаанализ, в основном, пациентов со стабильной ИБС. В метаанализе, выполненном Deo, et al. [149], прием сочетания АСК и клопидогрела был ассоциирован со значительным снижением частоты развития окклюзии венозных шунтов (ОР 0,59, 95% ДИ 0,43-0,82; P=0,02). В метаанализе, выполненном Nocerino, et al. [177], получены похожие результаты: ДАТТ была соответственно связана со снижением частотой развития окклюзии (ОР 0,63, 95% ДИ 0,46-0,86). Установлено, что ДАТТ имела явное преимущество в плане предотвращения окклюзии венозных шунтов (ОР 0,58, 95% ДИ 0,42-0,83), в то время как подобная зависимость не была характерна для артериальных трансплантатов (ОР 0,85, 95% ДИ 0,39-1,85) [177]. Недостаточно убедительных доказательств относительно того, что ДАТТ лучше предотвращает окклюзию шунтов у пациентов, перенесших АКШ на работающем сердце, по сравнению с операциями с использованием искусственного кровообращения [178]. Учитывая низкий риск развития тромботических событий после АКШ у стабильных пациентов, мало доказательных данных для того, чтобы рутинно рекомендовать ДАТТ после операции с целью снижения вероятности окклюзии венозных шунтов в этой подгруппе хирургических пациентов.

5.4. Нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения

Существует ряд нерешенных вопросов, которые касаются использования ДАТТ в кардиохирургии. Основные пробелы в доказательствах, связанные с ДАТТ у кардиохирургических пациентов, включают проблемы инициации ДАТТ после АКШ у пациентов со стабильной ИБС. Также остается неясным точное время возобновления приема ДАТТ и ее продолжительность после операции. Другие нерешенные вопросы касаются: оптимального времени для прекращения разных ингибиторов рецепторов P2Y₁₂; применения тестов для оценки функции тромбоцитов у пациентов, ожидающих проведения открытой кардиохирургической операции; тактика при периоперационных геморрагических осложнениях на фоне ДАТТ; возможности управления антитромбоцитарным эффектом аспирина при потенциальном неполном или неадекватном ответе на терапию у пациентов после АКШ.

6. Двойная антитромбоцитарная терапия при медикаментозном ведении острого коронарного синдрома

Доказательства в пользу использования ДАТТ при консервативном медикаментозном ведении пациентов с ОКС получены из исследований CHARISMA и CURE для клопидогрела [40, 95], TRILOGY для прасугрела [24], PLATO и PEGASUS для тикагрелора

[20, 29]. Основываясь на негативных результатах исследования TRILOGY и исключения этой подгруппы пациентов в исследовании TRITON, отсутствуют доказательства благоприятного действия прасугрела у пациентов с медикаментозным ведением ОКС [23, 24]. Исследование CURE продемонстрировало устойчивый положительный эффект у пациентов с ОКС при средней продолжительности ДАТТ в виде аспирина и клопидогрела в течение 9 мес. по сравнению с месячным курсом терапии у пациентов с ОКСбпСТ, независимо от окончательной стратегии лечения, включающей или не включающей реваскуляризацию коронарных артерий [40]. В исследовании CHARISMA подгруппа пациентов с перенесенным ИМ получила существенное преимущество (число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного нежелательного события составило 100), которое сопровождалось более высоким числом кровотечений (NNT для вреда равен 90) [135]. В то время, как популяция пациентов после перенесенного ИМ представляет собой лишь часть подгруппы, включенную в исследование CHARISMA, и общие результаты исследования не показали преимущества ДАТТ по сравнению с монотерапией аспирином, подход на основании данного субанализа кажется оправданным, так как несколько исследований доказали эффективность длительного приема усиленной антитромбоцитарной терапии до 1 года в плане долгосрочного снижения рецидивирующих ишемических событий, даже несмотря на более высокий риск кровотечений [29, 179].

В исследовании PLATO пациенты с медикаментозным ведением ОКС получили достоверную выгоду от приема тикагрелора в дозе 90 мг два раза в день в сравнении с клопидогрелем. Смертность от всех причин была также снижена у пациентов, принимавших тикагрелор в дозе 90 мг два раза в день [180].

В исследовании PEGASUS участвовали 4271 пациент, которым ранее не проводилось коронарного стентирования, но назначался тикагрелор в сравнении с плацебо в дополнении к терапии аспирином. Было продемонстрировано ожидаемое преимущество данного подхода, в том числе при сравнении с пациентами, которым было проведено коронарное стентирование.

По данным многих авторов, при медикаментозном ведении ОКС, ДАТТ назначается гораздо реже по сравнению с пациентами, которым было выполнено ЧКВ [181]. В настоящее время данная тактика не обоснована, особенно для тикагрелора, и клиницистам следует чаще назначать ДАТТ с адекватной длительностью терапии в зависимости от особенностей проведенного коронарного стентирования в современную эпоху СЛП нового поколения (рис. 6).

Отдельного внимания заслуживает когорта пациентов с установленным диагнозом ОКСбпСТ, у кото-

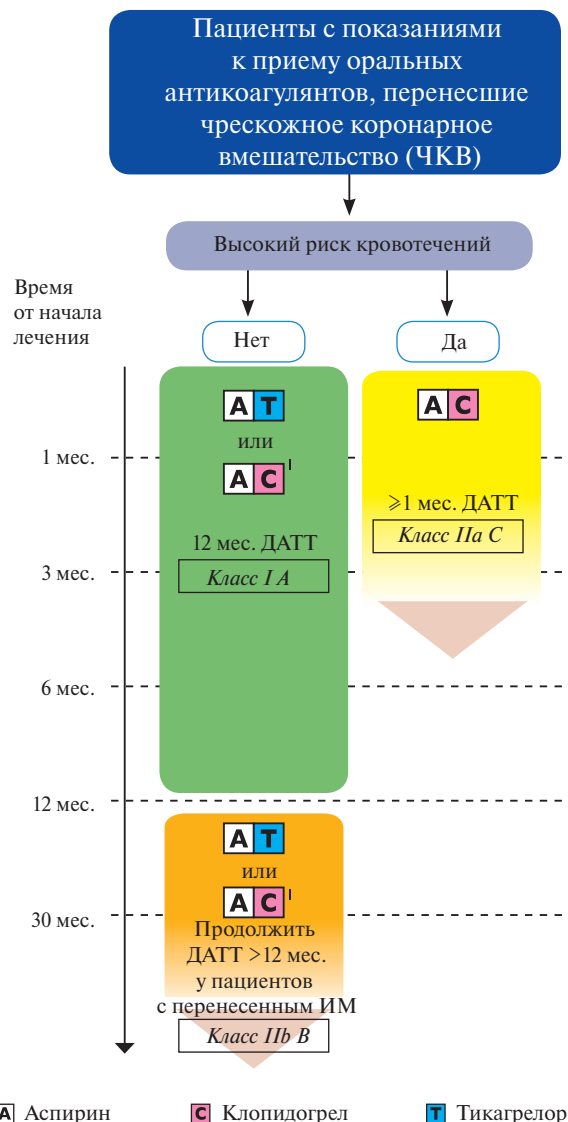


Рис. 6. Алгоритм назначения ДАТТ у пациентов с консервативным медикаментозным ведением ОКС.

Примечание: высоким риском кровотечения считается повышенный риск спонтанного кровотечения во время ДАТТ (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25).

Цветовое кодирование относится к классам рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I, желтый — Класс IIa, оранжевый — Класс IIb).

¹ — если невозможно назначение тикагрелора.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром.

рых не выявлено стенозирования просвета сосудов при коронарной ангиографии. Отсутствуют специальные исследования, оценивающие преимущества и риски ДАТТ в этой подгруппе пациентов. Однако есть доказательства, что в данной популяции существует высокий риск разрыва нестабильных бляшек, что подтверждается при внутрисосудистых методах визуализации [182]. Следовательно, не стоит недооценивать роль ДАТТ в профилактике повторного инфаркта миокарда у этих пациентов, если риск кро-

вотечения не перевешивает ожидаемую пользу в плане предотвращения ишемических событий.

Имеющиеся доказательные данные относительно преимущества назначения ДАТТ пациентам с ИМпST при консервативном ведении или с предшествующим тромболизисом, ограничены периодом проведения терапии в течении 1 мес. [31, 32]. Однако, учитывая тот факт, что большинство из этих пациентов впоследствии переносят инвазивное лечение, а также имеются доказательства, что ДАТТ имеет преимущества независимо от того, происходит ли реваскуляризация, разумно продлить длительность терапии ДАТТ у этих пациентов в зависимости от риска развития кровотечений.

Рекомендации по длительности ДАТТ у пациентов с консервативным медикаментозным ведением ОКС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с консервативным медикаментозным ведением острого коронарного синдрома и назначением ДАТТ рекомендовано продолжение терапии ингибиторами рецепторов P2Y ₁₂ (тикагрелором или клопидогрелем) в течение 12 мес. [20, 40].	I	A
Тикагрелор более предпочтителен для назначения, чем клопидогрел, за исключением случаев, когда вероятность кровотечений превышает потенциальную пользу в предотвращении ишемических событий [20].	I	B
У пациентов с консервативным медикаментозным ведением острого коронарного синдрома, имеющих высокий риск кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25), следует рассмотреть назначение ДАТТ в течение как минимум 1 мес.	IIa	C
Пациентам с консервативным медикаментозным ведением острого коронарного синдрома и анамнезом перенесенного ИМ, имеющим высокий ишемический риск ^c , может быть рекомендовано назначение ДАТТ в виде тикагрелора в дозе 60 мг два раза в день в дополнение к аспирину на период 12-36 мес., при условии хорошей переносимости лечения и отсутствии геморрагических осложнений на фоне ДАТТ [139].	IIb	B
У пациентов с перенесенным ИМ без проведения операции коронарного стентирования, при невозможности приема тикагрелора, может быть рекомендовано назначение ДАТТ в виде комбинации клопидогрела и аспирина на период >12 мес., при условии хорошей переносимости лечения и отсутствии геморрагических осложнений на фоне ДАТТ.	IIb	C
Прасугрел не рекомендован для применения пациентам с консервативным медикаментозным ведением ОКС [24].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — высокий ишемический риск определяется как возраст ≥50 лет в сочетании с одним из следующих дополнительных факторов: возраст 65 лет и старше, сахарный диабет, требующий назначения терапии, второй спонтанный инфаркт миокарда в анамнезе, многососудистое поражение коронарных артерий или хроническая почечная дисфункция (расчетный клиренс креатинина <60 мл/мин).

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ДАТТ — двойная анти-тромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения ДАТТ.

7. Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с показаниями к приему оральных антикоагулянтов

7.1. Стратификация риска и способы улучшения прогноза после проведения чрескожных коронарных вмешательств

Примерно у 6-8% пациентов, перенесших ЧКВ, имеются показания к длительной терапии ОАК из-за различных сопутствующих состояний, таких как ФП, наличие механических клапанов сердца или анамнез венозных тромбоэмболий. По сравнению с монотерапией ОАК, дополнительное назначение ДАТТ к терапии ОАК приводит не менее, чем к двукратному или трехкратному увеличению вероятности геморрагических осложнений [183-186]. Поэтому этих пациентов следует рассматривать, как потенциально имеющих высокий риск кровотечений, в лечении пересмотреть показания для назначения ОАК и, в случае наличия убедительных данных, продолжить тройную терапию (к примеру, при наличии пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП с количеством баллов по CHA₂DS₂-VASc (Хроническая сердечная недостаточность (1 балл), Гипертензия (1 балл), Возраст ≥75 лет (2 балла), СД (1 балл), Перенесенный инсульт или ТИА, или системные эмболии (2 балла), Сосудистые заболевания (1 балл), Возраст 65-74 года (1 балл), Женский пол (1 балл)): ≥1 балла у мужчин или ≥2 балла у женщин; механические клапаны сердца; недавно перенесенные (т.е. в предшествующие 6 мес.) эпизоды тромбозов глубоких вен или рецидивирующие тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе. Кроме того, необходимо приложить все усилия для реализации стратегий минимизации связанных с ЧКВ осложнений у этих пациентов (табл. 4). В частности, длительность тройной терапии должна быть ограничена, либо следует отменить один из препаратов после выписки из больницы (т.е. лечение ограничивается перипроцедуральным периодом с дальнейшим прекращением приема аспирина), принимая во внимание ишемические (например, тяжесть имеющейся ИБС, количество непролеченных поражений коронарного русла, технические особенности имплантации стентов и ее результаты), а также геморрагические риски. В то время как шкалы оценки развития ишемических событий также могут прогнозировать геморрагические исходы при ФП [187], что свидетельствует о значительном совпадении факторов риска, связанных с ишемическими и геморрагическими исходами, большинство шкал оценки риска кровотечений [188], включая HAS-BLED [189] (артериальная гипертензия

Таблица 4

Стратегии, направленные на предотвращение геморрагических осложнений у пациентов, получающих ОАК

(АД >160 мм рт.ст.) — 1 балл, нарушение функции почек (креатинин сыворотки более 200 мкмоль/л) — 1 балл, нарушение функции печени (повышение АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы >3 раза от верхней границы нормы) — 1 балл, инсульт в анамнезе — 1 балл, кровотечения (со снижением Hb >2 г/л) — 1 балл, неустойчивое МНО (<60% времени в терапевтическом диапазоне) — 1 балл, пожилой возраст (>65 лет) — 1 балл, лекарственные препараты (совместный прием лекарств, усиливающих кровоточивость: антиагреганты, НПВП) — 1 балл, алкоголь (>8 стаканов в неделю) — 1 балл), показали превосходство над шкалами CHADS₂ (Хроническая сердечная недостаточность (1 балл), Гипертензия (1 балл), Возраст 65-74 года (1 балл), СД (1 балл), Перенесенный инсульт или ТИА, или системные эмболии (2 балла)) или CHA₂DS₂-VASc в плане прогнозирования риска кровотечений.

Важно обратить внимание в шкале HAS-BLED на модифицируемые факторы риска кровотечений, которые должны быть устранены ответственным клиницистом в ходе лечения. Риск не является неизменной величиной, особенно в плане кровотечений, многие факторы риска могут быть модифицированы. Следовательно, высокий риск кровотечений (например, количество баллов по шкале HAS-BLED ≥3) не является основанием для отказа от ОАК; вместо этого такие пациенты подлежат более тщательному обследованию и последующему наблюдению.

Совсем недавно была разработана и валидирована на примере популяции пациентов с ФП шкала ABC для оценки риска кровотечений на основании различных биомаркеров (Возраст, Биомаркеры (GDF-15, сTnT-hs и гемоглобин), Клинический анамнез (предшествующее кровотечение)) [190]. Когорта включала пациентов, получавших лечение как антагонистами витамина К (ABK), так и новыми ОАК, не являющимися антагонистами витамина К (НОАК). Шкала ABC продемонстрировала лучшую, по сравнению со шкалой HAS-BLED, способность прогнозировать геморрагические осложнения. Однако, как и все другие шкалы оценки риска кровотечений, ни одна из этих моделей прогнозирования риска, разработанная для пациентов, принимающих ОАК, не была проспективно проверена в условиях проспективных РКИ. Поэтому, их ценность в улучшении результатов лечения пациентов остается неясной.

Полный перечень потенциальных предикторов, ассоциированных с высоким риском развития кровотечений, приводится в предыдущих публикациях [162].

Учитывая отсутствие доказательств безопасности и эффективности приема прасугрела или тикагрелора в составе тройной терапии по данным РКИ [191] только 6% пациентов получали исходно стартовую терапию тикагрелором или прасугрелом в исследовании PIONEER AF-PCI (Терапия Ривароксабаном

Рекомендована оценка ишемических и геморрагических рисков путем использования валидированных прогностических шкал (например, CHA₂DS₂-VASc, ABC, HAS-BLED) с акцентом на модифицируемые факторы риска.

Длительность тройной терапии должна быть по возможности короткой; следует рассматривать назначение двойной терапии (ОАК + клопидогрел) вместо тройной терапии после ЧКВ.

Рекомендовано рассмотреть использование НОАК вместо АВК (при отсутствии противопоказаний).

При использовании АВК следует поддерживать целевое МНО в диапазоне нижних границ рекомендованных целевых значений с максимально высоким процентом времени нахождения показателя в терапевтическом диапазоне (>65-70%).

Рекомендовано рассмотреть назначение более низких доз НОАК, обоснованных по результатам проведенных исследований, а также использовать другие режимы дозирования НОАК на основе критериев, учитывающих скорость кумуляции препарата.^a

Рекомендовано использование клопидогрела как препарата выбора из группы ингибиторов рецепторов P2Y₁₂.

Рекомендовано использовать более низкие дозы аспирина (≤100 мг ежедневно).

Рекомендовано рутинное использование ИПП.

Примечание: ^a — назначение апиксабана в дозе 5 мг два раза в день или 2,5 мг два раза в день при наличии не менее двух следующих критериев: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). Назначение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день. Назначение эдоксабана в дозе 60 мг один раз в день или эдоксабан 30 мг один раз в день, при наличии не менее одного из следующих критериев: клиренс креатинина (КлК) 30-50 мл/мин, масса тела ≤60 кг, сопутствующее использование верапамила или хинидина, или дронедарона. Назначение ривароксабана в дозе 20 мг один раз в день или 15 мг один раз в день при снижении КлК до 30-49 мл/мин.

Сокращения: ABC — возраст, биомаркеры, клинический анамнез, CHA₂DS₂-VASc — хроническая сердечная недостаточность (1 балл), гипертензия (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, или системные эмболии (2 балла), сосудистые заболевания (1 балл), возраст 65-74 года, пол, HAS-BLED — гипертензия (1 балл), нарушение функции печени и почек (по 1 баллу), инсульт (1 балл), кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (1 балл), лабильное МНО (1 балл), пожилой возраст (>65 лет) (1 балл), прием медикаментов и алкоголь (по 1 баллу), НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, МНО — международное нормализованное отношение, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИПП — ингибиторы протонной помпы, АВК — антагонисты витамина К.

и индивидуально подобранными пероральными антагонистами витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством в анамнезе) и репортируемый высокий уровень кровотечений по данным регистров, применения данных схем следует избегать [192]. Рекомендована гастропротективная терапия с использованием ИПП. Дозировка ОАК должна тщательно контролироваться с достижением целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) на нижней границе рекомендуемого целевого диапазона; у пациентов, принимающих НОАК, сле-

дует применять минимальную эффективную рекомендованную дозу с целью профилактики инсульта, и, кроме того, следует тщательно оценивать возможность накопительного действия для каждого из НОАК, рекомендованного к применению. Ожидается, что более низкие дозы НОАК, по сравнению с теми, что использовались в исследованиях, уменьшат риск геморрагических осложнений, но баланс между кровотечениями и ишемическими исходами (степень профилактики инсульта) остается в значительной степени неопределенным. Так, в исследовании PIONEER AF-PCI [191] (подробно описано ниже) сравнивались стратегии применения низких доз ривароксабана (15 мг один раз в день и 2,5 мг два раза в день) и традиционный режим назначения препарата у пациентов с ФП (дозировка 20 мг один раз в день). Исследование REDUAL-PCI (Сравнение двойной терапии с включением Дабигатрана и тройной терапии с включением Варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших в анамнезе чрескожные коронарные вмешательства с имплантацией стентов; NCT 02164864) будет оценивать эффективность и безопасность двух дозировок дабигатрана (150 мг два раза в день и 110 мг два раза в день) по сравнению с АВК и позволит получить дополнительные доказательные данные по каждому из препаратов. Далее будет обсуждаться, влияет ли на исход пациентов вид назначаемого препарата (ОАК или НОАК), тип имплантируемых стентов, а также продолжительность тройной терапии. Однако, данные рекомендации не применимы у пациентов с медикаментозным ведением ОКС или имеющих показания к выполнению АКШ, когда дополнительное назначение ДАТТ к предшествующей терапии ОАК нецелесообразно.

7.2. Длительность тройной терапии

В исследовании WOEST (Оптимальная антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия у пациентов, получающих оральные антикоагулянты и подвергающихся коронарному стентированию) оценивалась стратегия раннего прекращения приема аспирина после выполнения ЧКВ при сохранении приема клопидогрела на примере 573 пациентов, среди которых 69% имели ФП. Больные были рандомизированы на группы, в одной из которых назначалась двойная терапия, включая ОАК и клопидогрел 75 мг в день, в другой — тройная терапия с ОАК, клопидогрелем и аспирином 80 мг в день [193]. Лечение продолжалось в течение 1 мес. после имплантации ГМС и в течение 1 года после имплантации СЛП (65% пациентов). ЧКВ было выполнено на фоне терапии АВК у половины пациентов. Частота достижения первичной конечной точки (любые кровотечения по шкале TIMI) в течение первого года наблюдения наблюдалась гораздо реже в группе двойной

терапии (19,5% против 44,9%; ОШ 0,36, 95% ДИ 0,26–0,50; $P < 0,001$), в то время как существенных различий по большим кровотечениям не наблюдалось. Количество случаев ИМ, инсульта, повторной реваскуляризации или тромбоза стента значительно не отличалось, но смертность от всех причин была ниже в группе двойной терапии (2,5% против 6,4%; $P = 0,027$) в течение 1 года.

Недавно в исследовании PIONEER AF-PCI было рандомизировано 2124 пациента с неклапанной ФП, которым было проведено ЧКВ с имплантацией коронарных стентов. Группы распределены в соотношении 1:1:1 на следующие режимы терапии: низкая доза ривароксабана (15 мг один раз в день) плюс ингибитор рецепторов $P2Y_{12}$ (и отсутствие АСК) в течение 12 мес.; очень низкие дозы ривароксабана (2,5 мг два раза в день) плюс ДАТТ на 1,6 или 12 мес.; или стандартная терапия с подобранной дозой АВК плюс ДАТТ на 1,6 или 12 мес. [191]. Первичная конечная точка безопасности (клинически значимые кровотечения по шкале TIMI) достигалась реже в группах, получающих ривароксабан, по сравнению с группой, получающей стандартную терапию (16,8% среди пациентов, получавших ривароксабан 15 мг, 18% пациентов, получавших ривароксабан 2,5 мг и 26,7% среди пациентов на тройной терапии (ОШ 0,59, 95% ДИ 0,47–0,76; $P < 0,001$, и ОШ 0,63, 95% ДИ 0,50–0,80; $P < 0,001$, соответственно)). Стоит упомянуть, что до 49% пациентов в обеих группах приема ДАТТ продолжили тройную терапию в течение 12 мес., и не наблюдалось никакой разницы по частоте развития больших кровотечений или проведению переливания крови во всех группах. Более того, было рекомендовано поддерживать МНО в диапазоне от 2 до 3, вместо 2–2,5, что могло сопровождаться увеличением риска кровотечений в контрольной группе. Уровень смертности от всех причин, показатели сердечно-сосудистой смертности, частота ИМ или инсульта были одинаковы в трех группах [194]. Однако, в рамках данного исследования, аналогично с WOEST, не проводилась оценка значимости различий по частоте ишемических событий, таких как тромбоз стента или инсульт. Поэтому сохраняется неопределенность относительно сравнительной эффективности трех тестируемых антитромботических режимов у пациентов с высоким риском инсульта и/или тромбоза стента. Кроме того, не уточняются технические особенности проводимых ЧКВ, что ограничивает интерпретацию результатов, наряду с тем фактом, что пациенты с перенесенным инсультом исключались из исследования. В результате баланс ишемических и геморрагических рисков относительно короткой (т.е. 6 мес. или меньше) продолжительности тройной терапии (потенциально с использованием НОАК вместо АВК) по сравнению с двойной терапией, состоящей из клопидогрела и ОАК, остается неиз-

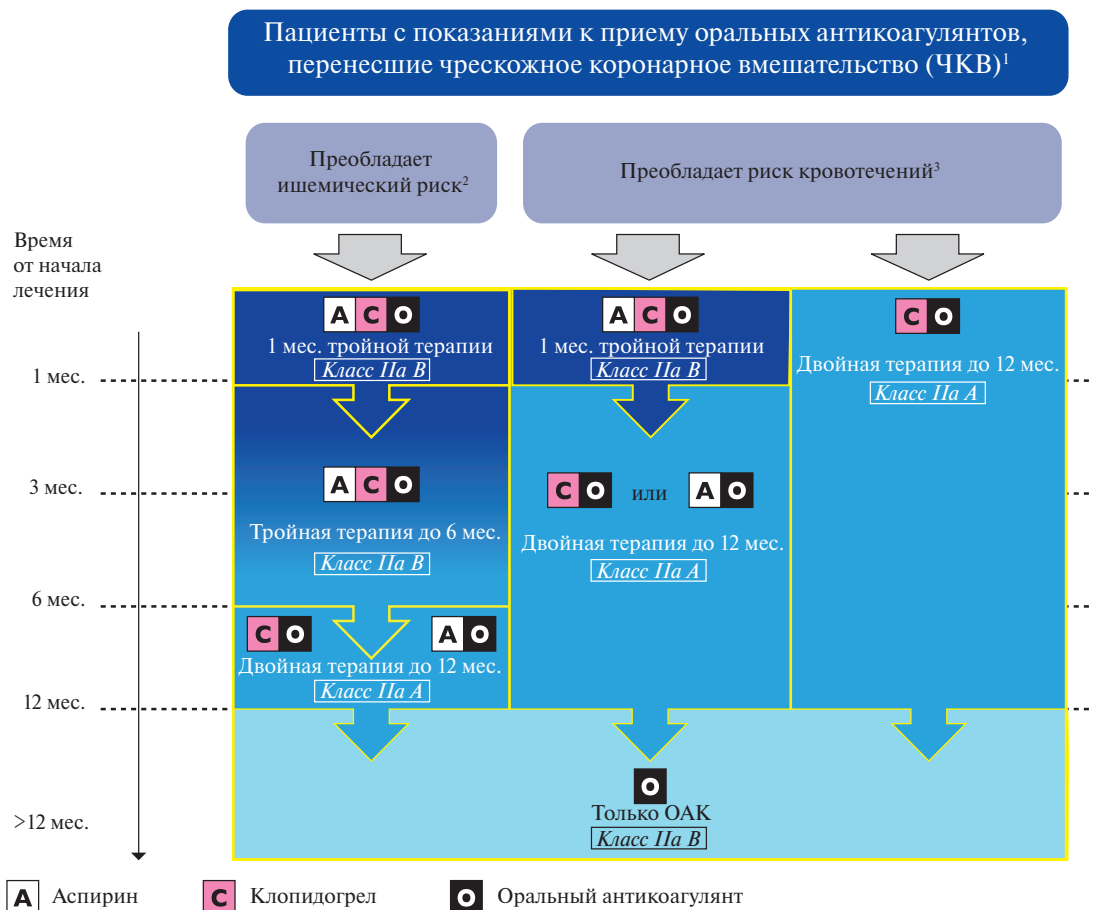


Рис. 7. Алгоритм назначения ДАТТ у пациентов с показаниями к приему ОАК, перенесших ЧКВ.

Примечания: цветовое кодирование отражает количество препаратов в составе комбинированной антитромботической терапии.

Тройная терапия обозначает лечение ДАТТ плюс ОАК. Двойная терапия обозначает лечение одним антитромбоцитарным препаратом (аспирин или клопидогрел) плюс ОАК.

¹ — назначение аспирина и клопидогрела в периоперационном периоде при проведении ЧКВ рекомендуется независимо от стратегии лечения.

² — высокий ишемический риск обусловлен развитием острой клинической картины при поступлении или наличием анатомических признаков или особенностей, выявленных в ходе процедуры, которые могут способствовать высокой вероятности развития ИМ.

³ — риск кровотечения возможно оценить по шкале HAS-BLED или ABC.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ABC — Возраст, Биомаркеры, Клинический анамнез, ОКС — острый коронарный синдром, мес. — месяц, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

вестным и требует индивидуального решения для каждого конкретного пациента.

Двойная терапия с применением клопидогрела и ОАК после ЧКВ остается привлекательной альтернативой тройной терапии, учитывая, что пациенты, принимающие ОАК, имеют высокий риск развития кровотечений, но необходимы дополнительные проспективные исследования, особенно относительно эффективности у пациентов с высоким риском ишемического инсульта и/или повторного ОКС. Стратегия прекращения приема клопидогрела при продолжении использования аспирина также оценивалась в исследовании ISAR-TRIPLE (Режимы антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании: 6-недельный против 6-месячного приёма клопидогрела у пациентов при имплантации стента с лекарственным покрытием на фоне приема аспирина и оральных антикоагулян-

тов), где 614 пациентов (одна треть из них имела диагноз ОКС при поступлении), перенесшие стентирование и нуждающиеся в приеме ОАК, были рандомизированы в группы, получающие либо в течение 6 недель, либо в течение 6 мес. терапию клопидогрелом в дополнении к аспирину и АВК [195]. Частота достижения первичной конечной точки (летальный исход, ИМ, тромбоз стента, ишемический инсульт или крупные кровотечения по шкале TIMI через 9 мес. наблюдения) не отличалась в группах 6-недельной и 6-месячной тройной терапии (9,8% против 8,8%; ОШ 1,14, 95% ДИ 0,68-1,91; P=0,63); такая же зависимость сохранялась для комбинированной конечной точки, включающей случаи смертельного исхода, развития ИМ, тромбоза стента и ишемического инсульта (4,0% против 4,3%; ОШ 0,93, 95% ДИ 0,43-2,05; P=0,87). Более того, наблюдалось отсутствие различий в частоте возникновения

больших кровотечений по шкале TIMI (5,3% против 4,0%; ОШ 1,35, 95% ДИ 0,64-2,84; P=0,44).

Во всех трех исследованиях примерно одна треть пациентов перенесла ОКС. Не было подтверждено корреляции между клинической картиной при поступлении (наличие или отсутствие ОКС) и продолжительностью тройной терапии, что может отражать реальное отсутствие повышенного коронарного ишемического риска у этих пациентов или недостаточное выявление клинически значимых различий в плане коронарных ишемических событий на более коротких режимах терапии (ДАТТ <1 мес. [195] либо немедленное прекращение приема аспирина после выполнения ЧКВ) [191, 193]. Частота развития кровотечений достигла максимума в первые 30 дней начала тройной терапии и была в два раза выше по сравнению с количеством острых коронарных событий, включающих повторный ИМ и тромбоз стента. Эти наблюдения согласуются с общенациональным датским регистром, где у пациентов с ФП и ИМ риск развития кровотечений в течение 90 дней был выше на тройной терапии в сравнении с терапией ОАК в сочетании с одним из антитромбоцитарных препаратов (ОШ 1,47, 95% ДИ 1,04-2,08), с похожей тенденцией при анализе годовых исходов (ОШ 1,36, 95% ДИ 0,95-1,95), без различий по ишемическим исходам (ОШ 1,15, 95% ДИ 0,95-1,40) [196]. Тот же регистр позволяет сделать вывод, что прием варфарина в сочетании с клопидогрелем приводит к незначительному снижению частоты развития больших кровотечений (ОШ 0,78, 95% ДИ 0,55-1,12) в сравнении с тройной терапией, а также сопровождается незначительным снижением частоты развития ИМ или коронарной смерти (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,55-1,12) [197]. По этим причинам длительность тройной терапии должна быть минимизирована и определяться на основании оценки риска ишемических и геморрагических осложнений (рис. 7, табл. 5 и 6).

Рекомендации по длительности ДАТТ у пациентов с показаниями к приему ОАК

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
При проведении коронарного стентирования рекомендовано назначение аспирина и клопидогрела в периперационном периоде.	I	C
При проведении коронарного стентирования следует рассмотреть назначение тройной терапии, включая аспирин, клопидогрел и ОАК длительностью 1 мес., независимо от типа применяемых стентов [195].	IIa	B
У пациентов с высоким ишемическим риском, превышающим риск кровотечений, вследствие развития ОКС или наличия других анатомических характеристик либо ассоциированных с процедурой факторов, следует рассмотреть назначение тройной терапии, включая аспирин, клопидогрел и ОАК длительностью >1 мес. [195].	IIa	B

Двойную терапию с применением клопидогрела 75 мг в день в сочетании с ОАК следует рассматривать как альтернативу тройной антитромботической терапии в течение месяца у пациентов, имеющих высокий геморрагический риск, превышающий риск ишемических осложнений [191, 193].	IIa	A
У пациентов, принимающих ОАК, следует отменить прием антиагрегантов через 12 мес. от начала терапии [198].	IIa	B
У пациентов, принимающих АВК в комбинации с аспирином и/или клопидогрелем, следует поддерживать целевое МНО в диапазоне нижних границ рекомендованных целевых значений с максимально высоким процентом времени нахождения показателя в терапевтическом диапазоне (>65-70%) [193, 195].	IIa	B
При использовании НОАК в комбинации с аспирином и/или клопидогрелем, следует рассмотреть назначение препарата в максимально низкой дозировке, имеющей доказанную эффективность по результатам исследований при ФП ^c .	IIa	C
При использовании ривароксабана в комбинации с аспирином и/или клопидогрелем назначение препарата в дозе 15 мг один раз в день может быть предпочтительным по сравнению с дозировкой 20 мг один раз в день [191].	IIb	B
Использование тикагрелора или прасургрела не рекомендовано в качестве компонента тройной антитромботической терапии в сочетании с аспирином и ОАК.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — назначение аписксабана в дозе 5 мг два раза в день или 2,5 мг два раза в день, при наличии как минимум двух из следующих критериев: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 ммоль/л), назначение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день.

Назначение эдоксабана в дозе 60 мг один раз в день или 30 мг один раз в день, при наличии как минимум одного из следующих критериев: КлК 30-50 мл/мин, масса тела ≤60 кг, сопутствующее использование верапамила, хинидина или дронедарона.

Назначение ривароксабана в дозе 20 мг один раз в день или 15 мг один раз в день, если КлК 30-49 мл/мин.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ФП — фибрилляция предсердий, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ОАК — оральные антикоагулянты, АВК — антагонисты витамина К.

7.3. Отмена всех антитромбоцитарных препаратов

Недостаточно данных о сроках прекращения приема любых антитромботических препаратов у стентированных пациентов, нуждающихся в постоянном приеме ОАК. У стабильных пациентов, без повторных ишемических событий, следует прекратить прием любого антиагрегантного препарата через 1 год после стентирования на основании исследований, демонстрирующих, что только ОАК превосходит аспирин по эффективности после ОКС, в то время как ОАК в сочетании с АСК не обеспечивают лучшее профилактическое действие, но способствуют повышению риска развития кровотечений [198]. Двойная

терапия с ОАК и одним антиагрегантным препаратом (аспирин или клопидогрел) может быть продолжена более 1 года у пациентов с очень высоким риском коронарных событий (табл. 5) [34], а также при наличии механических клапанных протезов и сопутствующих атеросклеротических заболеваний.

7.4. Виды антикоагулянтов

Существует единственное рандомизированное исследование PIONEER AF-PCI, сравнивающее стратегии назначения АВК и НОАК у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ при ОКС или при стабильном течении ИБС (т.е. при наличии показаний для приема ДАТТ) [191]. Однако в данном исследовании оценивались нестандартные режимы терапии ривароксабаном у пациентов с ФП: низкая доза (15 мг один раз в день) или очень низкая доза (2,5 мг два раза в день) препарата в комбинации с монотерапией ингибитором рецепторов P2Y₁₂ или традиционной ДАТТ сравнивались с режимом приема АВК в сочетании с ДАТТ, соответственно. В данном исследовании нецелесообразно оценивать ишемические конечные точки, поэтому нельзя сделать вывод о преимуществах и ограничениях каждого ОАК по сравнению с другими. Однако, было отмечено увеличение числа инсультов в группе ривароксабана в дозе 2,5 мг в сочетании с приемом ДАТТ в течение 6 мес. по сравнению с приемом АВК в сочетании с ДАТТ в течение 6 мес. (общее количество — 6 против 0 событий; P=0,02).

При оценке результатов III фазы четырех клинических исследований по назначению НОАК при ФП не было выявлено взаимосвязи между эффективностью лечения и исходами у пациентов в зависимости от предшествующего коронарного статуса (наличие или отсутствие ОКС), и вполне вероятно, что польза от приема НОАК в сравнении с АВК сохраняется у пациентов со стабильным течением ИБС и ФП [199-202]. По крайней мере, похожие результаты отмечались у пациентов, получающих антиагрегантную терапию. Отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие в пользу выбора конкретных препаратов НОАК. Дабигатран является единственным НОАК, который был протестирован в III фазе исследования с использованием сниженной суточной дозы (т.е. 110 мг два раза в день), которая не превосходила варфарин по эффективности [199]. Также низкие дозы других НОАК (т.е. апиксабан 2,5 мг два раза в день или эдоксабан 30 мг один раз в день) могут способствовать снижению риска кровотечения, однако эти дозы оценивались только в подгруппе пациентов III фазы исследований, и с применением заранее определенных алгоритмов дозирования. Их польза в профилактике инсульта у пациентов с нормальной функцией почек не определена. Три текущих широкомасштабных исследования оценивают результаты комбинации

Таблица 5

Критерии высокого риска повторных ишемических событий, ассоциированных с имплантацией стентов

• Предшествующий тромбоз стента в анамнезе (на фоне адекватной антитромботической терапии)
• Стентирование единственной проходимой коронарной артерии
• Диффузное многососудистое поражение, особенно у пациентов с диабетом
• Хроническая болезнь почек (снижение клиренса креатинина <60 мл/мин)
• Как минимум три имплантированных стента
• Как минимум три пролеченных области поражения
• Бифуркационное стентирование с использованием двух стентов
• Общая длина стента >60 мм
• Лечение хронической полной окклюзии

Таблица 6

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом для пациента при назначении комбинации ОАК и антитромбоцитарной терапии

• Короткая ожидаемая продолжительность жизни
• Активное злокачественное новообразование
• Ожидаемый низкий уровень приверженности к терапии
• Психические нарушения
• Терминальная стадия почечной недостаточности
• Пожилой возраст
• Перенесенное большое кровотечение/перенесенный геморрагический инсульт
• Хроническое злоупотребление алкоголем
• Анемия
• Клинически значимое кровотечение на двойной антитромботической терапии

НОАК или АВК с антиагрегантной терапией у пациентов с ФП, перенесших стентирование (NCT 02164864, NCT 02415400 и NCT 02866175). Оцениваются различные режимы дозирования НОАК, различные типы ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ и различная длительность приема препаратов.

7.5. Виды стентов

При имплантации коронарных СЛП нового поколения по сравнению с ГМС у пациентов, нуждающихся в длительном приеме антикоагулянтной терапии, является очевидным. Во-первых, данные исследования ДАРТ подтверждают эффективность пролонгированной ДАТТ независимо от типа стента (ГМС в сравнении со СЛП) [128], в то время как количество неблагоприятных событий среди пациентов, которые прекратили прием ДАТТ и пациентов, перенесших внесердечные хирургические вмешательства, указывает на отсутствие различий между ГМС и СЛП [17, 129, 203]. Во-вторых, два рандомизированных исследования продемонстрировали пре-

восходство СЛП новой генерации над ГМС у пациентов с высоким риском кровотечения, которые не могут переносить длительное воздействие ДАТТ [130, 204], но при этом нуждаются в постоянном приеме ОАК (Раздел 2.2).

В целом, выводы данных исследований являются похожими и предполагают, что у пациентов с высоким риском кровотечения при проведении коронарного стентирования следует отдавать предпочтение новым поколениям СЛП.

8. Плановые некардиальные хирургические вмешательства у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию

По имеющимся данным, от 5 до 25% пациентов с имплантированными коронарными стентами могут подвергаться различным внесердечным хирургическим вмешательствам в течение первых 5 лет после ЧКВ [205]. Тактика ведения пациентов, принимающих ДАТТ, которым предстоит проведение хирургических манипуляций, должна определяться на основании: (1) риска тромбоза стента (особенно, если необходимо прерывание ДАТТ); (2) последствий отсрочки хирургической процедуры; и (3) повышенного интраоперационного и перипроцедурального риска кровотечения и возможных последствий такого кровотечения при продолжении приема ДАТТ [206–208]. Учитывая сложность принятия решения, требуется мультидисциплинарный подход — включающий интервенционных кардиологов, кардиологов, анестезиологов, гематологов и хирургов — для определения риска геморрагических осложнений и тромбозов у пациента, и, соответственно, выбора оптимальной стратегии ведения. Хирургическое вмешательство может относиться к группе низкого, среднего и высокого риска, что отражает вероятность развития неблагоприятных кардиальных осложнений в течение 30 дней после операции, включающих сердечно-сосудистую смерть или ИМ, выраженную в процентах: <1%, 1–5%, и ≥5%, соответственно [205, 209]. Практическая классификация риска кровотечений, ассоциированного с определенными внесердечными хирургическими вмешательствами, была недавно предложена группой исследователей Stent After Surgery [210].

При проведении хирургических процедур, ассоциированных с низким риском кровотечения, следует предпринять все усилия, чтобы периоперационно не прерывать прием ДАТТ. При выполнении хирургических процедур, связанных с умеренным риском развития кровотечения, пациентам следует продолжить прием аспирина, тогда как терапию ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ следует прекратить, как только это будет возможно. Сложнее принять решение у пациентов, принимающих ДАТТ и имеющих показания к внесердечным вмешательствам, связанным

с высоким риском развития кровотечения, включая реконструктивные операции на сосудах, обширные полостные операции, нейрохирургические и трансбронхиальные операции [211–213]. В этих случаях особое внимание следует уделять своевременному прекращению терапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ для того, чтобы свести к минимуму период вне терапии до хирургического вмешательства.

Прекращение антитромбоцитарной терапии перед проведением некардиальных хирургических вмешательств. Для того, чтобы снизить риск развития кровотечения и потребности в переливании компонентов крови, рекомендовано отложить проведение планового внесердечного хирургического вмешательства до завершения полного курса приема ДАТТ. В большинстве клинических ситуаций, преимущество аспирина перевешивает риск развития геморрагических осложнений, и поэтому его прием следует продолжить [214, 215]. Возможными исключениями из этих рекомендаций могут быть внутрисердечные процедуры, трансуретральная простатэктомия, внутриглазные процедуры и операции, связанные с чрезвычайно высоким риском развития кровотечения [157].

У пациентов с имплантированными стентами повышенный риск развития ишемических событий при проведении внесердечного хирургического вмешательства был зарегистрирован после установки СЛП первого поколения [203], особенно возростала вероятность крупных нежелательных кардиоваскулярных событий в течение первой недели после проведения некардиальных хирургических операций [203, 216, 217]. Кроме того, хирургическое вмешательство как таковое, независимо от сроков прекращения приема ДАТТ, связано с провоспалительными и протромботическими эффектами, тем самым увеличивая риск развития коронарного тромбоза на уровне стентированного сосудистого сегмента, а также во всем коронарном сосудистом русле [218, 219]. Поэтому, у пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство после недавнего ОКС или имплантации стента, потенциальная польза от раннего хирургического вмешательства на фоне специфической патологии (например, злокачественные опухоли или устранение сосудистой аневризмы) должна оцениваться с учетом риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, при этом стратегию лечения следует обсудить с участием мультидисциплинарной команды специалистов.

Предварительные рекомендации относительно продолжительности ДАТТ [220, 221] и сроков проведения внесердечных хирургических вмешательств [207, 222] у пациентов с имплантированными СЛП, основаны на наблюдениях, включающих данные по СЛП первой генерации. По сравнению со СЛП первого поколения, применяемые в настоящее время СЛП новой генерации ассоциированы с низким

риском развития тромбоза стента и, по-видимому, требуют более короткой минимальной продолжительности ДАТТ [100, 103, 104, 223-225]. Кроме того, в регистре PARIS, решение о прерывании ДАТТ, основанное только на мнении клинициста, для пациентов с запланированными некардиальными операциями в течение любого периода после ЧКВ, не имело последствий в виде увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [17].

Учитывая сложность выделения контрольной группы из пациентов, перенесших хирургические вмешательства, затруднительно определить четкие временные рамки после ОКС или коронарного стентирования, в которые можно безопасно проводить некардиальные операции либо ожидать приемлемо низких показателей риска. Поэтому почти все существующие регистры ставили целью идентифицировать подобные временные ориентиры и изучить вариабельность хирургического ишемического риска с течением времени, чтобы определить период его стабилизации после ОКС или стентирования [17]. Так, в ряде регистров установлено, что риск, ассоциированный с хирургическим вмешательством у пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией СЛП, достигает стабильного уровня через 3-6 мес. [17, 214, 215]. Однако, в отсутствие контрольной группы хирургического вмешательства, эти данные потенциально зависят от типа и срочности ожидаемых хирургических процедур. Возможно, преодолеть подобные ограничения позволят результаты двух крупных сопоставимых когортных исследований с включением пациентов, перенесших внесердечные операции. С помощью датских популяционных регистров и персонализированных баз данных удалось идентифицировать 4303 пациентов с имплантированными СЛП, которым было выполнено хирургическое вмешательство в течение последующих 12 мес. Далее указанные когорты пациентов были сопоставлены с контрольной группой, включавшей пациентов без установленного диагноза ИБС, которым было выполнены аналогичные хирургические процедуры (n=20232) [226]. Подобная сравнительная оценка риска, ассоциированного с проведением внесердечных хирургических вмешательств у пациентов после имплантации СЛП по сравнению с группой, не имеющей анамнеза стабильной ИБС, выявила увеличение суммарного риска ИМ и смерти от кардиоваскулярных причин в первом случае, что было связано с более высокой частотой ИМ, однако уровень летальности был одинаковым [226]. Однако эти различия были сильно зависимы от времени проведения процедуры и ограничивались первым месяцем после выполнения ЧКВ с имплантацией СЛП [226]. Следовательно, если имеется возможность, целесообразно отложить плановые хирургические вмешательства, как минимум, на 1 мес. после имплантации СЛП. Программа VA Surgical

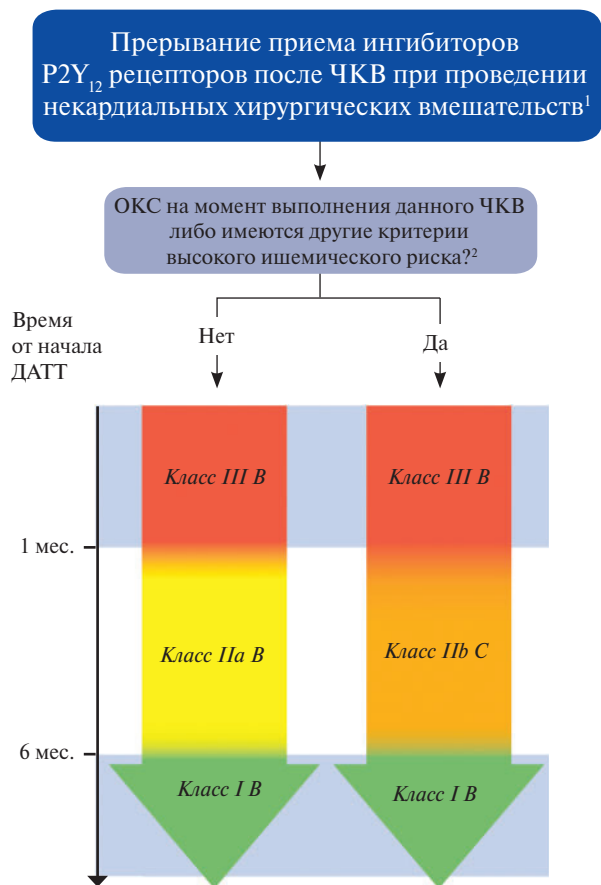


Рис. 8. Сроки проведения плановых некардиальных хирургических вмешательств у пациентов, получающих ДАТТ после ЧКВ.

Примечания: цветовое кодирование относится к классам рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I, желтый — Класс IIa, оранжевый — Класс IIb).

¹ — при проведении крупных некардиальных хирургических операций в течение первых 6 месяцев после ЧКВ в клинике предполагается наличие круглосуточного доступа к рентгенооперационной.

² — критерии высокого риска повторных ишемических событий, ассоциированных с имплантацией стентов, представлены в таблице 5.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Quality Improvement Program, патронируемая Министерством по делам ветеранов, позволила проанализировать результаты лечения пациентов, которым были имплантированы коронарные стенты в Госпитале Ветеранов (с 2000 по 2010гг), с целью выявления частоты и исходов последующих некардиальных хирургических вмешательств в течение 24 мес. после ЧКВ [227]. Каждый пациент с имплантированным стентом оценивался в сравнении с двумя хирургическими пациентами без предшествующего стентирования, с основным акцентом на хирургические характеристики и кардиальные факторы риска. Таким образом, две группы имели одинаковый риск развития неблагоприятных кардиальных событий во время двухлетнего динамического наблюдения. Однако, пациенты с имплантированными стентами имели более высокий риск развития неблагоприятных кар-

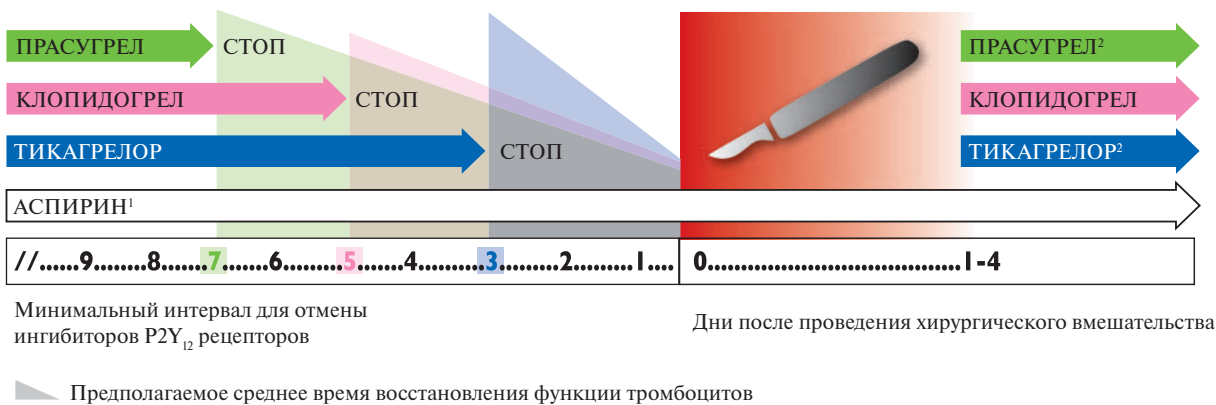


Рис. 9. Минимальный перерыв и временные рамки возобновления ДАТТ для пациентов, которым выполняются плановые некардиальные хирургические вмешательства.

Примечания: ¹ — решение прекратить прием аспирина на время хирургического вмешательства должно приниматься индивидуально и с учетом риска развития кровотечения после операции, ² — для пациентов, не получающих ОАК.

диальных событий в течение 30 дневного постоперационного периода [227]. Не происходило возрастания риска в зависимости от типа стента [227]. Следует отметить, что в обоих исследованиях приблизительно 50% пациентов перенесли стентирование на фоне ОКС, однако суммарный риск не увеличивался в данной группе исходно высокого риска в сравнении с пациентами со стабильной ИБС.

Следовательно, в случаях, когда хирургическое вмешательство не может быть отсрочено на длительный период, рекомендуемая длительность предшествующей ДАТТ должна составлять, как минимум, 1 мес. независимо от типа имплантированного стента (например, ГМС или СЛП новой генерации). Тем не менее, такие хирургические процедуры должны выполняться в больницах с круглосуточными катетеризационными лабораториями (24 часа в сутки, 7 дней в неделю), чтобы немедленно оказать помощь пациенту в случае развития периоперационных тромботических осложнений (рис. 8).

У пациентов с высоким ишемическим риском после перенесенного ОКС или сложной процедуры коронарной реваскуляризации, может быть разумным отложить выполнение планового хирургического вмешательства на период до 6 мес., исходя из целей дополнительной защиты и минимизации риска развития периоперационного ИМ. Данный подход обусловлен имеющимися ретроспективными данными различных регистров, при условии, что риск дальнейшей отсрочки операции является приемлемым.

Ранее было рекомендовано, что пациентам, нуждающимся в хирургическом лечении, следует приостановить прием клопидогрела и тикагрелора за 5 дней и прасугрела за 7 дней до планируемого оперативного вмешательства, при наличии высокого риска тромбоза [228]. Однако новые данные, которые активно обсуждались в Разделе 5, ставят под сомне-

ние необходимость столь длительного периода прекращения приема тикагрелора, необходимого для безопасного проведения хирургического вмешательства (рис. 9) [152, 153].

Несмотря на то, что данные результаты относятся, главным образом, к пациентам, которые перенесли открытые кардиохирургические операции, было бы разумным распространить эти данные на популяцию пациентов, которым выполнялись некардиохирургические операции, если они имеют схожую тактику фармакотерапии, но принимая во внимание более низкий риск кровотечений при некардиальных операциях по сравнению с кардиохирургическими вмешательствами в большинстве случаев (рис. 9). В случаях, когда последствия даже незначительного кровотечения представляются угрожающими (например, операции на спинном мозге или другие нейрохирургические вмешательства), либо риск кровотечения значительно перевешивает риск развития ишемических событий (например, риск умеренных и тяжелых кровотечений в ходе хирургического вмешательства, проводимого более, чем через 6 мес. после имплантации одного стента при стабильной ИБС), следует приостановить терапию ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов на более длительный период, чтобы обеспечить отсутствие остаточного ингибирования тромбоцитов во время запланированной операции. Для пациентов с очень высоким риском тромбоза стента, следует рассмотреть терапию моста с внутривенным введением обратимых ингибиторов гликопротеинов, такие как эптифибатид или тирофибан [229]. Кангрелор, обратимый внутривенный ингибитор P2Y₁₂, обеспечивает эффективное ингибирование тромбоцитов [230] и является привлекательной альтернативой ингибиторам гликопротеина IIb/IIIa [231], учитывая известную роль ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ в профилактике тромбоза стента, а также принимая во внимание более быстрое окончание действия пре-

парата по сравнению с тирофибаном или эптифибанидом. Однако сопутствующее парентеральное введение антикоагулянтов в сочетании с кангрелором или обратимыми ингибиторами гликопротеина с целью минимизации риска кровотечения перед хирургическим вмешательством не рекомендуется.

Рекомендации по назначению ДАТТ у пациентов, которым выполняются плановые некардиальные хирургические вмешательства

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендовано продолжить терапию аспирином в периоперационном периоде, если позволяет расчетный риск кровотечений, а также возобновить рекомендованную антитромбоцитарную терапию как можно быстрее после вмешательства [232-236].	I	B
После проведенного коронарного стентирования плановое некардиальное хирургическое вмешательство, требующее отмены приема ингибиторов P2Y ₁₂ рецепторов, следует рассматривать не раньше, чем через 1 мес., независимо от типа стентов, при условии, что прием аспирина может быть продолжен в течение периоперационного периода [227].	IIa	B
Перед плановой операцией прием ингибиторов P2Y ₁₂ рецепторов должен быть прекращен заранее: как минимум за 3 дня для тикагрелора, за 5 дней для клопидогрела и за 7 дней для прасугрела [152, 153, 160].	IIa	B
Перед плановой операцией тактика ведения пациента должна быть рассмотрена мультидисциплинарной командой специалистов, включая показания к ДАТТ.	IIa	C
У пациентов с недавним инфарктом миокарда или при наличии других критериев высокого ишемического риска ^c , требующих назначения ДАТТ, плановое хирургическое вмешательство может быть отложено на срок до 6 мес. [17, 214, 215, 234].	IIb	C
Если оба антитромбоцитарных препарата подлежат отмене перед плановой операцией, возможно рассмотреть назначение бридж-терапии с назначением в/в препаратов антитромботического действия, особенно если хирургическое вмешательство проводится в первый месяц после ЧКВ [229, 237-239].	IIb	C
Не рекомендуется прерывать ДАТТ в течение первого месяца лечения у пациентов, которым выполняются плановые некардиальные операции [203].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — критерии высокого риска повторных ишемических событий, ассоциированных с имплантацией стентов, представлены в таблице 5.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда.

Возобновление терапии после операции. В случае, если терапия ингибитором рецепторов P2Y₁₂ была приостановлена, то ее следует возобновить по возможности максимально быстро (в течение 48 часов), учитывая существенную опасность развития тромбозов,

связанную с отсутствием ингибирования тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде у пациентов, недавно перенесших стентирование и/или ОКС (рис. 9) [232, 233]. Решение о сроках возобновления приема ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ после хирургического вмешательства следует принимать в предоперационном периоде с участием мультидисциплинарной команды специалистов.

9. Особенности двойной антитромбоцитарной терапии в зависимости от пола, тактика ведения в специфических популяциях пациентов

9.1. Особенности терапии в зависимости от пола пациентов

Отсутствуют убедительные доказательства о связанных с полом различиях по эффективности и безопасности, а также особенностях продолжительности доступных на данный момент режимов ДАТТ. Ни один из метаанализов или отдельных исследований, оценивающих продолжительность приема ДАТТ менее 1 года по сравнению с режимом приема более 1 года, не показало отличий по гендерным признакам [26, 112, 240, 241]. Так, в исследовании DAPT наблюдалась пограничная корреляция, предполагающая более низкое относительное преимущество в плане уменьшения тромбоза стента на фоне пролонгированной ДАТТ у женщин в сравнении с мужчинами (P=0,04) [26]. Однако для MACE и цереброваскулярных событий (P=0,46) или геморрагических осложнений (P=0,40), подобной зависимости найдено не было. В исследовании PEGASUS также не было признаков, указывающих на гетерогенность в отношении первичной конечной точки исследования согласно половым различиям (P=0,84) [29]. С другой стороны, отмечалось положительное количественное взаимодействие (P=0,03), предполагающее, что пациенты женского пола могут получить относительно больший лечебный эффект в отношении профилактики инсульта при длительном лечении с использованием комбинации аспирина и тикагрелора по сравнению с монотерапией аспирином. Однако таких данных не было получено для сердечно-сосудистой смерти, ИМ, или конечных точек безопасности.

9.2. Особенности терапии при наличии сахарного диабета

Пациенты с СД, при наличии, как стабильной, так и нестабильной формы ИБС, имеют худший прогноз в отношении краткосрочных и долгосрочных рисков фатальных и нефатальных ишемических событий, а предполагаемую роль в развитии таких событий может играть повышенная гиперактивность тромбоцитов. В исследовании CURE пациенты с СД получили одинаковый лечебный эффект при добавлении клопидогрела к лечению аспирином в сравнении

с пациентами, получающими монотерапию аспирином [40]. Также не получено доказательств лучшего лечебного эффекта в плане достижения конечных точек в исследовании TRITON-TIMI 38 у пациентов с СД по сравнению с остальной популяцией [20]. Схожие результаты в отношении отсутствия различий у пациентов при наличии и отсутствии СД наблюдались в исследовании PLATO [23]. Следовательно, нет убедительных доказательств того, что наличие СД должно влиять на принятие решений в отношении выбора ингибиторов рецепторов P2Y₁₂.

По данным исследования DAPT₁₂, наблюдалось несколько меньшее относительное снижение риска в плане первичной конечной точки инфаркта миокарда у пациентов с СД по сравнению с пациентами, у которых нет СД ($P=0,02$) [242]. Однако не было различий в отношении сопутствующего наличия СД по всем другим конечным точкам ишемических событий или геморрагических осложнений. Наконец, в исследовании PEGASUS не наблюдалось никакой разницы по первичным конечным точкам эффективности в отношении наличия или отсутствия СД ($P=0,99$) [145]. В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что СД не должен быть единственной оцениваемой специфической характеристикой пациента при принятии решения в выборе типа или продолжительности ДАТТ.

9.3. Особенности терапии при наличии атеросклероза артерий нижних конечностей

Пациенты с ЗАНК имеют повышенный риск ишемических осложнений и смертности. Сочетание симптомов ЗАНК и ИБС связано с дальнейшим повышением ишемического риска, помимо риска, связанного с симптомным заболеванием только в одном сосудистом русле [243]. В исследование CHARISMA было включено 3096 пациентов с ЗАНК, прием ДАТТ была ассоциирована со снижением риска развития ИМ и частоты госпитализаций по поводу ишемических событий, но не общей комбинированной первичной конечной точки. Отсутствовали различия между группами по числу развития среднего, тяжелого и фатального кровотечения, но отмечалось увеличение числа развития легких кровотечений в группе приема ДАТТ [244]. В исследовании PEGASUS недавно был проведен анализ подгруппы, включающей 1143 пациента с ЗАНК, и обнаружено, что пациенты с перенесенным ИМ и ЗАНК имели повышенный риск развития МАСЕ (на 60%) относительно пациентов без сопутствующего ЗАНК, даже после корректировки различий в исходных характеристиках [140]. Этот повышенный ишемический риск трансформировался в устойчивое абсолютное снижение риска на 5% через 3 года на фоне приема тикагрелора в дозе 60 мг два раза в день по сравнению с плацебо. Кроме надежного снижения ишемиче-

ского риска наблюдалось значительное уменьшение сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин. Лечение тикагрелором в сравнении с плацебо снижало риск неблагоприятных событий в дополнение к преимуществам, наблюдаемым в отношении развития МАСЕ и смертности. Снижение частоты развития острой ишемии конечностей также было отмечено на фоне приема других антитромбоцитарных препаратов, таких как ворапаксар, демонстрируя, что данный уровень заболеваемости возможно модифицировать с помощью мощных и длительных антитромботических стратегий [245]. В исследовании PRODIGY было включено 246 (12,5% от общего количества) пациентов с симптоматическим ЗАНК, которое было ассоциировано с высоким риском смерти и ишемических событий (ОР 2,80, 95% ДИ 2,05-3,83; $P<0,001$) [246]. Пролонгированный прием ДАТТ в сравнении с коротким приемом ДАТТ сопровождался снижением риска в отношении первичной конечной точки эффективности у пациентов с ЗАНК (16,1% против 27,3%; ОР 0,54, 95% ДИ 0,31-0,95; $P=0,003$), но не у пациентов, у которых отсутствует ЗАНК (9,3% против 7,4%; ОР 1,28, 95% ДИ 0,92-1,77; $P=0,14$), с положительным уровнем корреляции ($P=0,01$). Риск определенного или вероятного развития тромбоза стента, а также уровень общей смертности, были значительно ниже у пациентов с ЗАНК, длительно леченных ДАТТ, в сравнении с теми, кто получил короткий курс ДАТТ.

9.4. Особенности терапии после сложных чрескожных коронарных вмешательств

В то время, как высокая сложность выполнения ЧКВ может потенциально свидетельствовать в пользу увеличения продолжительности приема ДАТТ, данные относительно выбора оптимальной длительности терапии, основанной на сложности вмешательства, ограничены. В метаанализах шести РКИ, изучающих длительность ДАТТ после проведения коронарного стентирования, включающих 9577 пациентов, сложное ЧКВ определялось с учетом наличия не менее трех имплантированных стентов, не менее трех пораженных участков, бифуркации с двумя имплантированными стентами, общей длины стента >60 мм, либо сложной хронической окклюзии [247]. Пациенты, которым было выполнено сложное ЧКВ, имели двукратное увеличение риска развития МАСЕ (5,0% против 2,5%; $P=0,001$). Длительный и короткий периоды ДАТТ определялись продолжительностью приема ДАТТ ≥ 12 мес. и ≤ 6 мес., соответственно. По сравнению с коротким периодом приема ДАТТ, длительный период был ассоциирован со значительным снижением числа развития МАСЕ в группе проведения сложного ЧКВ (4,0% против 6,0%; ОР 0,56, 95% ДИ 0,35-0,89) в сравнении с группой, где выполнялось обычное ЧКВ (2,5% против

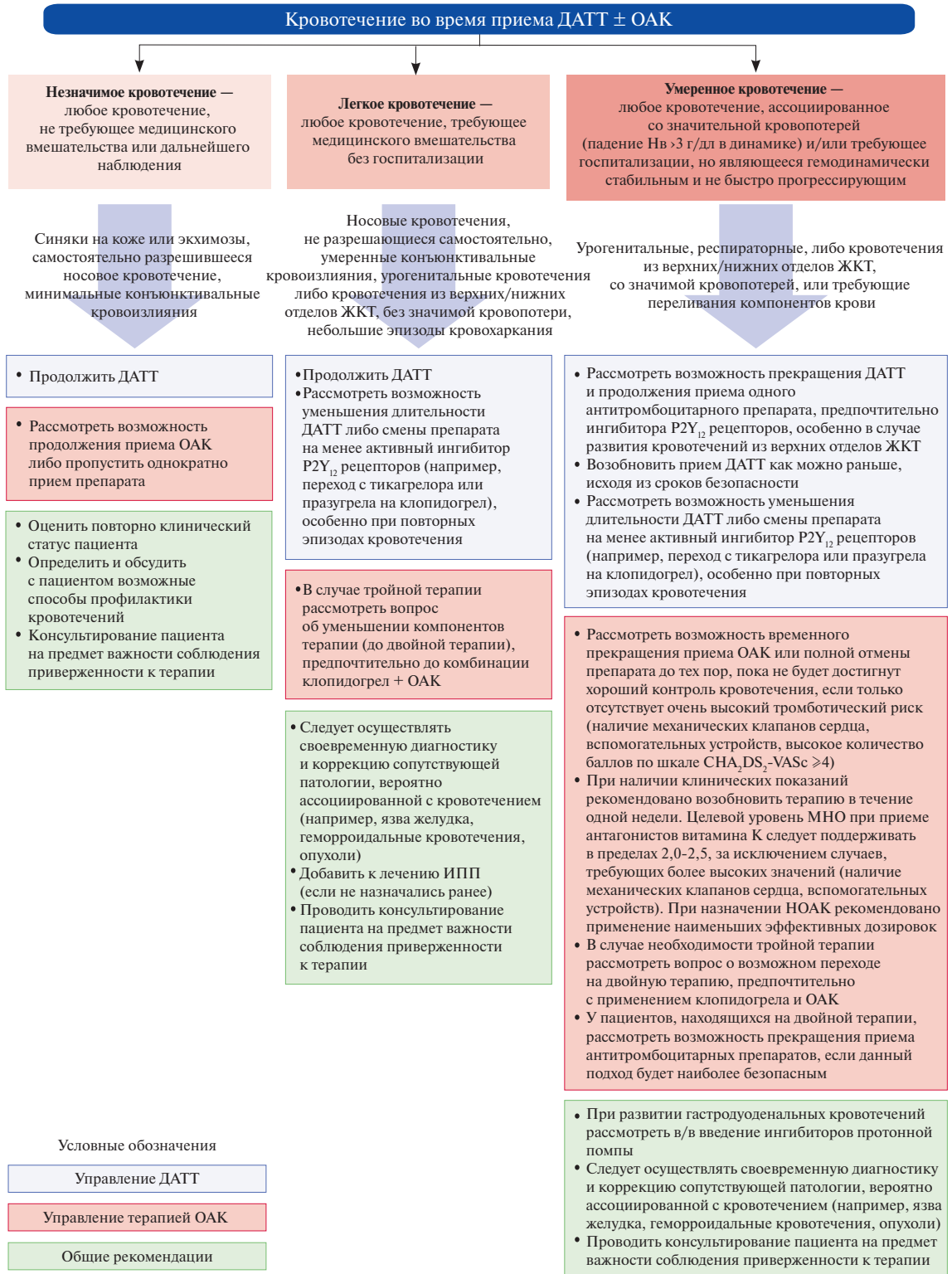


Рис. 10. Практические рекомендации по лечению кровотечений у пациентов, получающих ДАТТ, с наличием или без сопутствующего приема ОАК.
Примечание: синие прямоугольники отражают назначение ДАТТ. Темно-красные прямоугольники относятся к лечению ОАК. Светло-зеленые прямоугольники показывают общие рекомендации для безопасности пациента.
Сокращения: ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, в/в — внутривенно, ИПП — ингибитор протонной помпы, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, CHA₂DS₂-VASc — хроническая сердечная недостаточность (1 балл), гипертонзия (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, или системные эмболии (2 балла), сосудистые заболевания (1 балл), возраст 65-74 года, пол, HAS-BLED — гипертонзия (1 балл), нарушение функции печени и почек (по 1 баллу), инсульт (1 балл), кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (1 балл), лабильное МНО (1 балл), пожилой возраст (>65 лет) (1 балл), прием медикаментов и алкоголь (по 1 баллу), Hb — гемоглобин.

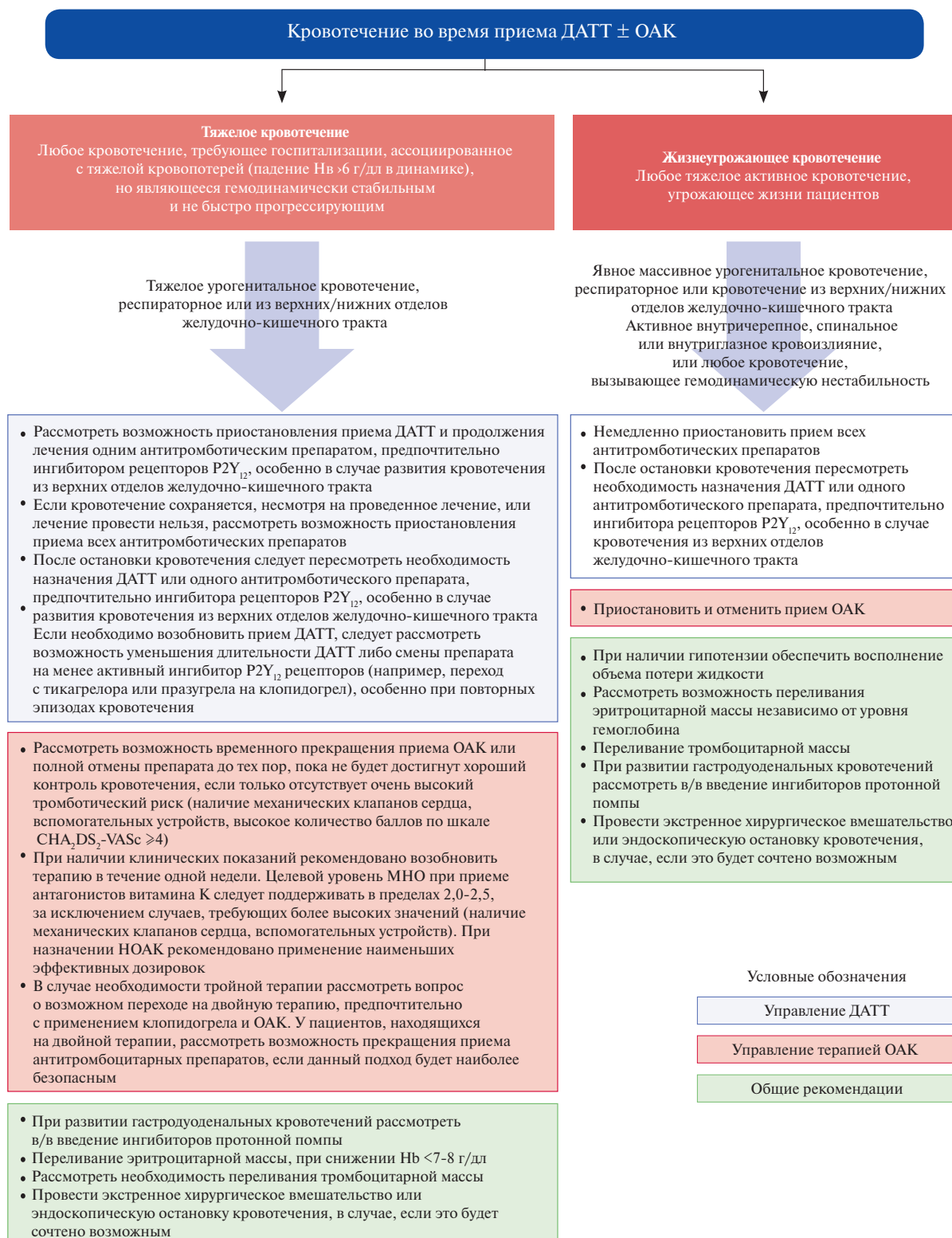


Рис. 10. Практические рекомендации по лечению кровотечений у пациентов, получающих ДАТТ, с наличием или без сопутствующего приема ОАК.

Примечание: синие прямоугольники отражают назначение ДАТТ. Темно-красные прямоугольники относятся к лечению ОАК. Светло-зеленые прямоугольники показывают общие рекомендации для безопасности пациента.

Сокращения: ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, в/в — внутривенно, ИПП — ингибитор протонной помпы, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, CHA₂DS₂-VASc — хроническая сердечная недостаточность (1 балл), гипертензия (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, или системные эмболии (2 балла), сосудистые заболевания (1 балл), возраст 65-74 года, пол, HAS-BLED — гипертензия (1 балл), нарушение функции печени и почек (по 1 баллу), инсульт (1 балл), кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (1 балл), лабильное МНО (1 балл), пожилой возраст (>65 лет) (1 балл), прием медикаментов и алкоголь (по 1 баллу), Нв — гемоглобин.

2,6%; ОР 1,01, 95% ДИ 0,75-1,35; P=0,01). Степень снижения числа развития МАСЕ на фоне длительной ДАТТ возрастала постепенно, поскольку уровень сложности процедур был выше. Длительный прием ДАТТ, в целом, был связан с повышенным риском развития крупных кровотечений, который был одинаковым по величине между группами (P=0,15).

9.5. Принятие решения относительно двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших тромбоз стентов

Пациенты с тромбозом стента представляют собой сложную популяцию, в которой отсутствуют РКИ, позволяющие обосновать процесс принятия решений. Вызывают беспокойство наблюдательные исследования, показавшие сохраняющийся риск развития повторного тромбоза стента после уже перенесенного эпизода. Armstrong, et al. сообщили о комбинированном (ретроспективном и проспективном) наблюдательном калифорнийском регистре, оценивающем ангиографические критерии тромбоза стента в пяти академических госпиталах в период с 2005 по 2013гг [248]. Критерием включения было развитие подтвержденного тромбоза стента, что имело место у 221 пациента среди общего количества больных, имеющих риск развития данного состояния. Важным ограничением является тот факт, не изучалось точное время наступления первого эпизода тромбоза для каждого типа стента отдельно. Тем не менее, 104 (47%) пациентам имплантировали СЛП первой генерации, 51 (23%) больных имели ГМС, а 19 (9%) пациентов — СЛП второй генерации. Через 3,3 года динамического наблюдения у 29 пациентов развился подтвержденный или возможный тромбоз стента, в то время как у 19 пациентов наблюдались достоверные ангиографические критерии повторного тромбоза стента. Таким образом, частота развития подтвержденного или возможного повторного тромбоза стента составляла 16% через 1 год и 24% через 5 лет. Частота выявления ангиографических критериев повторного тромбоза стента составляла 11% в течение 1 года и 20% в течение 5 лет. Данные результаты подтверждают высокий риск развития повторного тромбоза стента после случившегося первого эпизода. Дополнительная информация, заключающаяся в этом важном исследовании, позволяет сделать вывод, что риск повторного события является самым высоким в течение первых нескольких мес. после первого эпизода тромбоза стента, а также, что риск не уменьшается полностью с течением времени. Показано, что оба препарата, как прасугрел, так и тикагрелор были ассоциированы со значительным снижением частоты развития подтвержденного и возможного тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем [20, 23]. Кроме того, оба исследования продемонстрировали, что количество повторных событий

также значительно снижается при лечении тикагрелором или прасугрелом в сравнении с клопидогрелем. Следовательно, использование клопидогрела после эпизода тромбоза стента не может рассматриваться как эффективный вариант лечения. Учитывая долгосрочный риск рецидива после первого эпизода тромбоза стента, считается разумным приложить все усилия для поддержания ДАТТ, если она хорошо переносится, в течение очень длительного периода в этой тщательно отобранной группе пациентов с высоким риском.

9.6. Тактика при развитии кровотечений на фоне двойной антитромбоцитарной терапии

Пациенты, у которых развились геморрагические осложнения на фоне приема ДАТТ, представляют собой довольно сложную популяцию пациентов, для которых отсутствуют рекомендации из РКИ.

Решение о прекращении или продолжении приема ДАТТ в этой ситуации во многом зависит от баланса ишемических рисков (например, указание на прием ДАТТ и время от последней процедуры имплантации стента, если она проводилась, до момента развития кровотечения) и риска развития повторного/продолжающегося кровотечения. Алгоритмы ведения этой сложной популяции пациентов представлены на рисунке 10, кроме того, можно ознакомиться с дополнительной информацией по ссылке [249]. Поскольку состоявшееся кровотечение является независимым предиктором развития новых повторных кровотечений [250], в этой ситуации следует тщательно переоценивать тип применяемых препаратов, дозу и продолжительность ДАТТ, взвесив возможные факторы за и против.

Рекомендации по оценке особенностей ДАТТ в зависимости от пола, тактика ведения в специфических популяциях пациентов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Вне зависимости от пола рекомендуются одинаковый режим и длительность терапии ДАТТ [26, 240].	I	A
Рекомендовано провести повторную оценку режима терапии, дозировки препаратов и длительности ДАТТ у пациентов с развитием кровотечений, потребовавших вмешательства на фоне лечения.	I	C
Вне зависимости от наличия сахарного диабета рекомендуются одинаковый режим и длительность терапии ДАТТ [145, 242].	IIa	B
Увеличение продолжительности (>12 мес. ^c) ДАТТ следует рассматривать у пациентов с предшествующим тромбозом стентов в анамнезе, особенно при невозможности устранить обратимые причины, такие как низкая приверженность к терапии или корректируемые технические особенности, связанные с процедурой имплантации.	IIa	C

Увеличение продолжительности (>12 мес.) ДАТТ возможно рассматривать у пациентов с ИБС и сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [140, 246].	IIb	B
Увеличение продолжительности (>6 мес.) ДАТТ возможно рассматривать у пациентов после сложных процедур ЧКВ ^d [247].	IIb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — по возможности максимально долго с учетом переносимости, ^d — сложное ЧКВ представляет собой процедуру, выполняемую в несколько этапов с имплантацией ≥3 стентов, лечением ≥3 областей поражения, проведением бифуркационного стентирования с применением двух стентов, имплантацией протяженных стентов длиной >60 мм, а также лечением хронической окклюзии коронарных артерий.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДАТТ — двойная анти-тромбоцитарная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

10. Ключевые положения

1. Преимущества и риски при приеме ДАТТ. Назначение ДАТТ снижает риск развития всех типов тромбоза стента: от ранних событий до очень поздних случаев. Однако, прием ДАТТ длительностью более 1 года после ИМ или после выполнения ЧКВ, имеет преимущество в плане снижения вероятности развития спонтанного ИМ. Риск кровотечения у пациентов на фоне приема ДАТТ пропорционально связан с ее продолжительностью как в течение первого года, так и после 1 года приема терапии. Поскольку преимущества от длительного приема ДАТТ, особенно конечные точки по смертности, оказываются сильно зависимыми от первичного сердечно-сосудистого анамнеза (перенесенный ОКС/ИМ против стабильного течения ИБС), и были разработаны модели прогнозирования для оценки риска кровотечения на фоне приема ДАТТ, индивидуальный подход, основанный на оценке риска ишемии и кровотечения, является оправданным.

2. Тактика снижения частоты и последствий кровотечений. Следует прилагать все усилия для уменьшения риска развития геморрагических осложнений на фоне приема ДАТТ, включая выбор сосудистого доступа, устранение модифицированных факторов риска кровотечения, применение низких доз аспирина, низкой дозы ингибитора рецепторов P2Y₁₂ при необходимости, а также рутинное применение ИПП.

3. Выбор ингибитора рецепторов P2Y₁₂. Клопидогрел является препаратом выбора из группы ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ у пациентов с проведенным ЧКВ на фоне стабильной ИБС, либо при наличии показаний к сопутствующей терапии ОАК, а также у пациентов с ОКС, которым противопоказан прием тикагрелора или прасугрела. Тикагрелор или прасугрел, при отсутствии противопоказаний, рекомендуются всем пациентам с ОКС.

4. Время начала приема ингибиторов рецепторов P2Y₁₂. Время начала приема ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ зависит как от выбора препарата (например, тикагрелор или клопидогрел против прасугрела), так

и от клинического статуса пациентов (например, стабильная ИБС или ОКС).

5. Пациенты со стабильной ИБС, которым было выполнено ЧКВ. Независимо от типа имплантированного ГМС, продолжительность ДАТТ составляет 1-6 мес., в зависимости от риска развития кровотечения. Для пациентов, у которых ишемический риск превалирует над риском развития кровотечения, может быть рассмотрен длительный прием ДАТТ.

6. ГМС и продолжительность ДАТТ. Потенциальная необходимость в более короткой схеме ДАТТ больше не должна являться основанием для использования ГМС вместо СЛП новой генерации. Продолжительность ДАТТ должна рассчитываться индивидуально для каждого пациента, основываясь на оценке ишемического и геморрагического рисков, а не на выборе типа стента.

7. Пациенты со стабильной ИБС, которым было выполнено АКШ. В настоящее время недостаточно доказательных данных для того, чтобы рекомендовать прием ДАТТ в этой популяции пациентов.

8. Пациенты с ОКС. Независимо от окончательной стратегии реваскуляризации (например, консервативная терапия, ЧКВ или АКШ), продолжительность приема ДАТТ, по умолчанию, у этих пациентов составляет 12 мес. Шестимесячную терапию следует рассмотреть у пациентов с высоким риском развития кровотечений, в то время как продолжительность терапии более 12 мес. следует рассматривать для пациентов с ОКС, которые принимают ДАТТ без наличия геморрагических осложнений.

9. Пациенты, имеющие показания к приему ОАК. По сравнению с монотерапией ОАК, дополнительное назначение к ней ДАТТ приводит к повышению риска развития геморрагических осложнений, по крайней мере, в 2-3 раза. Поэтому, таких пациентов следует рассматривать, как имеющих высокий риск кровотечений, и показания к приему ОАК следует переоценить, а лечение продолжить только в том случае, если имеются убедительные показания. Продолжительность тройной терапии должна быть ограничена, максимум до 6 мес., или отменена после выписки из больницы, принимая во внимание как ишемический (например, сложность проведенного ЧКВ, количество оставшихся непролеченных поражений коронарного русла, технические аспекты имплантации стента и результаты проведенной реваскуляризации), так и геморрагический риск. Не рекомендовано в этой ситуации использование тикагрелора и прасугрела.

10. Пациенты, которые перенесли плановое вне-сердечное хирургическое вмешательство после коронарного стентирования. Мультидисциплинарная команда специалистов должна проводить дооперационную оценку факторов риска у пациентов, имеющих показания к приему ДАТТ перед плановым

хирургическим вмешательством. Плановая операция, требующая прекращения приема ингибитора рецепторов P2Y₁₂, должна быть проведена не ранее, чем через 1 мес., независимо от типа стента, при условии, что прием аспирина можно сохранить в течение периоперационного периода. Если периоперационно следует отменить оба пероральных антитромбоцитарных препарата, то может быть рассмотрена терапия моста с применением кангрелора, тирофибана или эптифибатиды, особенно, если хирургическое вмешательство проводится в течение первого месяца после стентирования.

11. Различия в зависимости от пола и тактика в особых популяциях. Выбор препарата и продолжительность ДАТТ не зависит от пола, а также от наличия или отсутствия у пациента СД. Пациентам с перенесенным тромбозом стента, особенно при отсутствии модифицируемых причин, следует длительно принимать ДАТТ. Длительный прием ДАТТ также может быть рассмотрен у пациентов с ЗАНК или у тех, кто перенес сложное ЧКВ. Рекомендовано пересмотреть вид, дозу и длительность ДАТТ у пациентов с возможными геморрагическими осложнениями во время терапии. У пациентов с активным кровотечением на фоне приема ДАТТ, решение об отмене обоих тромбоцитарных препаратов, в особенности, если прошло немного времени после выполнения ЧКВ, следует принимать, только если кровотечение является жизнеугрожающим и источник не был или не может быть устранен. В таких редких случаях пациент должен быть переведен в лечебное учреждение, обладающее возможностями выполнения ЧКВ.

11. Руководство к действию: принципы, основанные на доказательствах

Рекомендации, относящиеся к I или III классу с уровнем доказанности A или B

Рекомендации по выбору типа ингибитора рецепторов P2Y ₁₂ и сроков назначения	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с ОКС, при отсутствии противопоказаний, в дополнение к аспирину следует рекомендовать прием тикагрелора (нагрузочная доза составляет 180 мг, суточная — 90 мг два раза в день), независимо от начальной стратегии лечения, включая пациентов, ранее получавших клопидогрел (прием которого следует прекратить во время лечения тикагрелором) ^c .	I	B
Пациентам с ОКС, ранее не получавшим ингибиторы P2Y ₁₂ рецепторов, при проведении ЧКВ в дополнение к аспирину следует рекомендовать прием прасугрела (нагрузочная доза составляет 60 мг, суточная — 10 мг один раз в день), в случае, если они имеют ОКСбпСТ или первоначального принято решение о консервативном ведении ИМпСТ, а также при немедленном выполнении коронарной ангиографии у пациентов с ИМпСТ при отсутствии высокого риска жизнеугрожающих кровотечений или других возможных противопоказаний ^c .	I	B

Предварительное лечение ингибитором рецепторов P2Y ₁₂ рекомендуется пациентам, у которых известна анатомия коронарных артерий и принято решение о проведении ЧКВ, а также у пациентов с ИМпСТ.	I	A
Прием клопидогрела (нагрузочная доза составляет 600 мг, суточная — 75 мг один раз в день) в дополнение к аспирину рекомендован пациентам со стабильной ИБС, перенесшим коронарное стентирование и пациентам с ОКС, которым противопоказан прием тикагрелора и прасугрела, включая тех, кто перенес внутрочерепное кровоизлияние или кому показан прием ОАК.	I	A
Прием клопидогрела в дополнение к аспирину (нагрузочная доза 300 мг у пациентов в возрасте ≤75 лет, суточная доза 75 мг один раз в день) рекомендован пациентам с ИМпСТ, которым был проведен тромболизис.	I	A
Не рекомендовано назначение прасугрела пациентам с ОКСбпСТ с неизвестной анатомией коронарных артерий.	III	B

Профилактика кровотечений на фоне приема ДАТТ

При выполнении коронарной ангиографии и ЧКВ рекомендован радиальный доступ, который имеет преимущество над бедренным, если процедура проводится опытным оператором.	I	A
Пациентам, находящимся на ДАТТ, рекомендованная ежедневная доза аспирина составляет 75-100 мг.	I	A
Следует рекомендовать прием ИПП в комбинации с ДАТТ ^d .	I	B
Не рекомендовано рутинное определение функции тромбоцитов для проведения коррекции антитромбоцитарной терапии до или после планового стентирования.	III	A

Переход между различными пероральными ингибиторами рецепторов P2Y₁₂

Пациентам с ОКС, ранее получавшим клопидогрел, рекомендован переход с клопидогрела на тикагрелор как можно раньше при поступлении в стационар, в нагрузочной дозе 180 мг независимо от сроков и нагрузочной дозы клопидогрела, при отсутствии противопоказаний к приему тикагрелора ^c .	I	B
--	---	---

Длительность ДАТТ у пациентов с ОКС, которым было выполнено ЧКВ

Пациентам с ОКС, которым было выполнено коронарное стентирование, рекомендована ДАТТ с приемом ингибиторов рецепторов P2Y ₁₂ в дополнение к аспирину сроком на 12 мес. при отсутствии противопоказаний, таких как повышенный риск развития кровотечений (например, количество баллов PRECISE-DAPT ≥25).	I	A
--	---	---

Длительность ДАТТ у пациентов с медикаментозным ведением ОКС

При назначении ДАТТ пациентам с медикаментозным ведением ОКС рекомендовано продолжить терапию ингибиторами рецепторов P2Y ₁₂ (тикагрелором или клопидогрелем) в течение 12 мес.	I	A
Прием тикагрелора предпочтительнее клопидогрела при отсутствии высокого риска кровотечений, который бы перевешивал потенциальную пользу по профилактике ишемических событий.	I	B
Прасугрел не рекомендован при консервативном ведении пациентов с ОКС.	III	B

ДАТТ у пациентов, имеющих показания к проведению плановых кардиальных и некардиальных хирургических вмешательств		
Рекомендовано продолжить периоперационно прием аспирина, если это возможно, учитывая риски кровотечения и возобновить рекомендуемую антиагрегантную терапию так скоро, как это будет возможно после операции.	I	B
У пациентов, имеющих показания к проведению плановых хирургических вмешательств, не рекомендовано прекращать прием ранее назначенной ДАТТ в течение первого месяца.	III	B
Особенности терапии в зависимости от пола		
Нет различий в выборе типа и длительности ДАТТ у мужчин и женщин.	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — противопоказания для приема тикагрелора: перенесенное внутричерепное кровоизлияние или продолжающееся кровотечение. Противопоказания для

приема прасургрела: перенесенное внутричерепное кровоизлияние. При наличии перенесенного ишемического инсульта или ТИА, или продолжающегося кровотечения: прасургрел не рекомендован пациентам ≥ 75 лет или с массой тела < 60 кг, ^d — хотя доказательства того, что прием ИПП не повышают риск сердечно-сосудистых событий, были основаны на исследованиях с включением омега-3, по-видимому, препараты омега-3 и эзомепразол характеризуются наибольшей склонностью к клинически значимым взаимодействиям, в то время как пантопризол и рабепразол имеют самый низкий уровень потенциального межлекарственного взаимодействия.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОАК — оральные антикоагулянты, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИПП — ингибиторы протонной помпы, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения двойной антитромбоцитарной терапии, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Что нового в обновленных рекомендациях ЕОК по ДАТТ?

Изменения в рекомендациях
Ранее \rightarrow 2017

- Лечение ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ до планируемого ЧКВ
- Свободное использование ИПП для снижения риска ЖК кровотечения
- Прерывание лечения ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ после 1 месяца приема при наличии показаний к плановому хирургическому вмешательству
- Прерывание тикагрелора за 3 дня до планового хирургического вмешательства
- Двойная терапия как альтернатива тройной терапии в ситуации, когда риск кровотечения выше риска развития ишемических событий
- Прерывание антитромбоцитарной терапии у пациентов, принимающих ОАК, следует рассматривать через 12 месяцев
- Рутинное определение функции тромбоцитов для коррекции терапии

Новые рекомендации 2017

- Возникновение активного кровотечения во время приема ДАТТ должно способствовать пересмотру типа и продолжительности режима приема ДАТТ
- Решение о длительности ДАТТ должно быть динамическим, и первоначально выбранный режим ДАТТ следует переоценить
- Прерывание терапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ через 6 месяцев у пациентов, перенесших ЧКВ со стентированием на фоне ОКС, если количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25
- Длительность ДАТТ в течение 6 месяцев у пациентов со стабильной ИБС, которым было выполнено ЧКВ с применением баллона с лекарственным покрытием
- Раннее назначение тикагрелора/клопидогрела при лечении ОКС-БПСТ с инвазивным подходом
- Прием тикагрелора в дозе 60 мг два раза в день предпочтительнее по сравнению с другими оральными ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ для ДАТТ, продолженной более чем на 12 месяцев после перенесенного ИМ

■ I ■ IIA ■ IIB ■ III

Новые/пересмотренные концепции

- Продолжительность ДАТТ при имплантации металлических стентов**
- Смена терапии между различными ингибиторами рецепторов P2Y₁₂**
- Шкалы оценки риска для определения продолжительности ДАТТ**
— Шкала PRECISE DAPT
— Шкала DAPT
- Специальная профилактика**
— Определение сложного ЧКВ
— Неблагоприятные факторы для приема ОАК и АТТ
— Гендерные различия и тактика в специфических популяциях
- Продолжительность ДАТТ у пациентов, которым не проводилось ЧКВ**
— Консервативная терапия
— АКШ или кардиохирургия
- Антикоагулянтные препараты на фоне ДАТТ**
— Острая и хроническая ситуация
— Режим дозирования

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, АТТ — антитромбоцитарная терапия, АКШ — аортокоронарное стентирование, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ОАК — оральные антикоагулянты, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения двойной антитромбоцитарной терапии, стабильная ИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца.

12. Веб-приложение и сопутствующие документы с клиническими примерами

Все дополнительные онлайн рисунки, таблицы и клинические примеры доступны на сайте Европейского кардиологического журнала, а также в сети Интернет по ссылке: <http://www.escardio.org/guidelines>

13. Приложение

Комитет по практическим рекомендациям ЕОК: Stephan Windecker (Председатель) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румыния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Jung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финляндия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa McDonagh (Великобритания), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Dimitrios J. Richter (Греция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Россия), Iain A. Simpson (Великобритания), and Jose Luis Zamorano (Испания).

Национальные кардиологические сообщества ЕОК, которые были активно вовлечены в подготовку рекомендаций “2017 ESC/EACTS Рекомендации по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца”:

Австрия: Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; **Беларусь:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy Stelmashok; **Бельгия:** Belgian Society of Cardiology, Walter Desmet; **Болгария:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Кипр:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios P. Georghiou; **Республика Чехия:** Czech Society of Cardiology, Zuzana Motovska; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Erik Lerkevang Grove; **Эстония:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Финляндия:**

Finnish Cardiac Society, Tuomas Kiviniemi; **Македония:** Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Франция:** French Society of Cardiology, Martine Gilard; **Германия:** German Cardiac Society, Steffen Massberg; **Греция:** Hellenic Society of Cardiology, Dimitrios Alexopoulos; **Венгрия:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Ingibjorg Jona Gudmundsdottir; **Ирландия:** Irish Cardiac Society, Eugène P. McFadden; **Израиль:** Israel Heart Society, Eli Lev; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Leonardo De Luca; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Akhmetzhan Sugraliyev; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Edmond Haliti; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov, **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis, **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Birute Petrauskiene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Мальта:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Марокко:** Moroccan Society of Cardiology, Rhizlan Cherradi; **Нидерланды:** Netherlands Society of Cardiology, Jurrien M Ten Berg; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Jan Eritslund; **Польша:** Polish Cardiac Society, Andrzej Budaj; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Carlos Tavares Aguiar; **Россия:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сербия:** Cardiology Society of Serbia, Nebojsa M. Antonijevic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Zuzana Motovska; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Antonio Tello Montoliu; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Christoph Varenhorst; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Dimitri Tsakiris; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Faouzi Addad; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Sinan Aydogdu; **Украина:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Великобритания:** British Cardiovascular Society, Tim Kinnaird.

14. Список литературы

Список литературы: <http://www.escardio.org/guidelines>